



EGAS MONIZ SCHOOL
of HEALTH & SCIENCE

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
EGAS MONIZ

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

HARMONIZAÇÃO FACIAL NA MEDICINA DENTÁRIA USANDO TOXINA BOTULÍNICA E ÁCIDO HIALURÓNICO COMBINADOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho submetido por
Raícha Shakil Mamad
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

junho de 2023



EGAS MONIZ SCHOOL
of HEALTH & SCIENCE

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
EGAS MONIZ

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

HARMONIZAÇÃO FACIAL NA MEDICINA DENTÁRIA USANDO TOXINA BOTULÍNICA E ÁCIDO HIALURÓNICO COMBINADOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho submetido por
Raícha Shakil Mamad
para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Profª. Doutora Maria Alzira Cavacas

junho de 2023

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar à minha orientadora, Prof. Doutora Maria Alzira Cavacas que esteve sempre disponível independentemente da ocasião, pela competência científica, pelo saber transmitido, pelo apoio e dedicação prestada, assim como pelas críticas construtivas, opiniões e sugestões que foram muito importantes, o meu sincero agradecimento e admiração.

Aos meus pais Shakil e Fazila, devo tudo o que sou hoje, sempre estiveram ao meu lado e me ensinaram valores fundamentais. Obrigada pelo apoio incondicional, pelo investimento no meu futuro, pela confiança, carinho, por cuidarem de mim e por me mostrarem que com vontade e paixão não há limites.

À minha irmã Sheila que é um dos pilares da minha vida, a minha segunda mãe. O meu muito obrigada por seres cumplicidade, amor, carinho, preocupação e irmã-galinha quando é preciso. Termino esta etapa tão importante sabendo que o futuro é NOSSO e não me arrependo nem por um segundo de ter seguido os teus passos.

Ao meu irmão Suheil, o meu sincero obrigado por seres o meu abraço-casa, o meu riso fácil, o meu companheiro de viagens e por estares sempre disponível para mim. És o meu porto de abrigo.

Aos meus queridos avós, Majid e Farida, que são um exemplo extraordinário de vida e que me fazem sentir, todos os dias, a sorte de tê-los na minha vida, são o meu orgulho.

Ao resto da minha família, em especial à minha tia Husna, obrigada por acreditarem em mim sempre, pelo apoio que me deram cada um à sua maneira, pela paciência e orgulho nesta caminhada.

À minha parceira Carolina Fernandes, obrigada por todas as experiências que vivemos. Foste o abraço quando precisei, o aconchego quando chorei, o apoio que me incentivou e a gargalhada que tornou os meus dias mais felizes durante 6 anos. Levo uma amiga para a vida. És casa.

Agradeço aos meus amigos Bea, Bruna, Carlos e Safia, por mostrarem que para estar perto de alguém nem sempre precisamos de estar perto. Obrigada pela motivação constante e por acreditarem sempre em mim.

Às Lilili, Fantastic4, Choquinhas, Glugluglu, Mariana e Maria, por serem tão especiais. Obrigada por todos os momentos que vivemos, quero-vos sempre na minha vida. Obrigada a mim por nunca desistir e por ultrapassar todos os limites que sempre existiram para serem desafiados. Nunca deixes de sonhar. Termino de coração cheio!

RESUMO

Esta revisão de literatura aborda o estudo sobre a combinação de terapias injetáveis de toxina botulínica e ácido hialurónico para a reabilitação funcional e estética a nível do terço inferior da face.

A harmonização facial tem ganho destaque tendo em consideração as diferentes perceções estéticas, influência social e cultural. É um recurso que tem sido bastante utilizado, uma vez que é considerado seguro, rápido e eficaz e apresenta uma baixa taxa de complicações adversas se aplicado corretamente por profissionais competentes com responsabilidade e ética.

A toxina botulínica reduz rugas e relaxa os músculos, enquanto o ácido hialurónico volumiza e melhora os contornos faciais; ambos, quando aplicados a nível terapêutico têm a capacidade de reduzir a dor ou desconforto.

Uma vez que são procedimentos minimamente invasivos e têm resultados rápidos e satisfatórios, tornam-se apelativos para os pacientes.

A combinação destes injetáveis é relevante na medida em que corrige falhas estéticas como rugas ou linhas de expressão, e funcionais, como o sorriso gengival, disfunções temporomandibulares, bruxismo ou triângulos negros a nível do periodonto, melhorando assim a harmonia facial.

No entanto, mais estudos clínicos são necessários para avaliar a eficácia, segurança e estabilidade dessas técnicas. É importante considerar a anatomia facial, uma correta anamnese e planeamento e ter habilidade técnica para obter resultados satisfatórios e minimizar complicações.

Palavras-chave: Estética, Face, Ácido Hialurónico, Toxina Botulínica, Medicina Dentária, Rejuvenescimento Facial.

ABSTRACT

This literature review aimed to study on the combination of injectable therapies of botulinum toxin and hyaluronic acid for functional and aesthetic rehabilitation at the lower third of the face.

Facial harmonisation has gained prominence taking into consideration the different aesthetic perceptions, social and cultural influence. It is a resource that has been widely used, as it is considered safe, fast and effective and has a low rate of adverse complications if applied correctly by competent professionals with responsibility and ethics.

Botulinum toxin reduces wrinkles and relaxes muscles, while hyaluronic acid volumises and improves facial contours, both when applied therapeutically have the ability to reduce pain or discomfort.

Since they are minimally invasive procedures and have quick and satisfactory results, they become attractive to patients.

The combination of these injectables is relevant as it corrects aesthetic flaws such as wrinkles or expression lines, and functional ones, such as gummy smile, temporomandibular dysfunctions, bruxism or black spaces at the level of the periodontium, thus improving facial harmony.

However, further clinical studies are needed to evaluate the efficacy, safety and stability of these techniques. It is important to consider facial anatomy, correct anamnesis and planning, and technical skill to obtain satisfactory results and minimize complications.

Keywords: Aesthetics, Face, Hyaluronic Acid, Botulinum Toxin, Dentistry, Facial Rejuvenation.

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| INTRODUÇÃO..... | 13 |
| DESENVOLVIMENTO..... | 15 |
| 1. TOXINA BOTULÍNICA..... | 15 |
| 1.1 Perspetiva Histórica..... | 15 |
| 1.2 Estrutura e tipos de toxina botulínica..... | 18 |
| 1.3 Mecanismo de ação..... | 19 |
| 1.4 Imunogenicidade e duração do efeito..... | 20 |
| 1.5 Contraindicações e interações medicamentosas..... | 21 |
| 1.6 Riscos e efeitos adversos..... | 22 |
| 1.7 Formas comerciais..... | 24 |
| 2. ÁCIDO HIALURÓNICO..... | 26 |
| 2.1 Perspetiva histórica e origem do ácido hialurónico..... | 26 |
| 2.2 Estrutura do ácido hialurónico..... | 27 |
| 2.3 Propriedades gerais e reológicas..... | 28 |
| 2.4 Processo de reticulação..... | 30 |
| 2.5 Contraindicações e efeitos adversos..... | 32 |
| 2.6 Formas comerciais..... | 35 |
| 3. APLICABILIDADE EM MEDICINA DENTÁRIA NO TERÇO INFERIOR DA FACE..... | 36 |
| 3.1. Comissura labial, região perioral, sulcos labiomentonianos, lábios, linha da mandíbula e mento..... | 36 |
| 3.2 Sorriso gengival..... | 41 |
| 3.3 Disfunções Temporomandibulares..... | 43 |
| 3.4 <i>Black spaces</i> ou triângulos negros..... | 48 |
| CUIDADOS A TER PRÉ E PÓS TRATAMENTO..... | 51 |
| CONCLUSÃO..... | 53 |
| BIBLIOGRAFIA..... | 55 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1: Justinus Kerner (1786-1862), médico e poeta alemão..... | 16 |
| Figura 2: A - Emile Van Ermengen (1851-1932), Professor universitário de microbiologia. B - Clostridium botulinum..... | 16 |
| Figura 3: Dr. Allen Scott, pioneiro no tratamento com BTX em humanos..... | 17 |
| Figura 4: Imagem esquemática da estrutura da BTX tipo-A. A Cadeia LC e HC estão ligadas por uma ponte de dissulfeto. A Cadeia HC contém um domínio de ligação e outro de translocação. A cadeia LC é uma metaloprotease que cliva as proteínas SNARE, bloqueando a libertação sináptica..... | 19 |
| Figura 5: Mecanismo de Ação da BTX..... | 20 |
| Figura 6: Representação de três efeitos adversos após aplicação de toxina botulínica; A- Ptose palpebral unilateral; B- Diplopia; C- Assimetria labial..... | 23 |
| Figura 7: Representação do produto A: Botox® - Allergan (BTX tipo A), B: Dysport® - Ipsen (BTX tipo A), C: Xeomin® - Merz (BTX tipo A) e Neurobloc/Myobloc® - US WorldMeds (BTX tipo B) | 25 |
| Figura 8: Imagem esquemática da estrutura química de Ácido Hialurónico composta por unidades dissacáridicas poliméricas repetidas de ácido D-glucurónico e N-acetil-D-glucosamina..... | 28 |
| Figura 9: Imagem esquemática das cadeias de Ácido Hialurónico. A - reticulador com ligação em duas cadeias e B – reticulador com ligação em uma cadeia..... | 31 |
| Figura 10: Remodelação óssea na linha da mandíbula com o envelhecimento..... | 37 |
| Figura 11: Diferenças na face causadas pelo envelhecimento..... | 38 |
| Figura 12: As diferentes camadas teciduais da face variando de superficial a profundo, são as seguintes: 1-Pele; 2-Camada subcutânea; 3-Músculos faciais; 4-SMAS; 5-Ligamentos e espaços de retenção; 6- Perióstio e fáscia profunda; 7- osso..... | 39 |
| Figura 13: <i>Yonsei Point</i> | 42 |
| Figura 14: Técnicas de aplicação de BTX no músculo pterigoideu lateral. A- Técnica intra-oral, B- Técnica extra-oral..... | 44 |
| Figura 15: Pontos de aplicação de BTX no músculo temporal e masséter..... | 45 |
| Figura 16: Classificação da perda da papila interdentária..... | 49 |
| Figura 17: Ilustração da diminuição dos triângulos negros após injeção de AH. A- antes de iniciar o tratamento; B- Injeção de AH; C- Após o tratamento com AH..... | 50 |

ÍNDICE DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1: Contraindicações da Toxina Botulínica..... | 22 |
| Tabela 2: Efeitos adversos da Toxina Botulínica..... | 24 |
| Tabela 3: Propriedades e vantagens do Ácido Hialurónico..... | 32 |
| Tabela 4: Contraindicações do Ácido Hialurónico..... | 33 |
| Tabela 5: Efeitos Adversos do Ácido Hialurónico..... | 34 |
| Tabela 6: Características do Ácido Hialurónico de acordo com a coesividade e modo de aplicação de AH e BTX em diferentes regiões do terço inferior da face..... | 40 |

ÍNDICE DE SIGLAS

MD – Médico Dentista
BoNT – Neurotoxina Botulínica
BTX - Toxina Botulínica
FDA – “Food and Drug administration”
ACh – Acetilcolina
kDa – KiloDalton
Da - Dalton
LC – Cadeia Leve
HC – Cadeia Pesada
HCN – Cadeia Pesada N-terminal
HCC – Cadeia Pesada C-terminal
SNARE – “Soluble NSF Attachment Receptor”
AINES – “Anti-inflamatórios não esteroides”
AH – Ácido Hialurónico
HS - Hialuronato de Sódio
ATM – Articulação Temporomandibular
BDDE - Éter Diglicídico do 1,4-butanodiol
EA – Efeitos Adversos
U- Unidades
SG – Sorriso Gengival
LLSAN – Músculo Elevador do Lábio Superior e da Asa do Nariz
ZMa – Músculo Zigomático maior
Zme – Músculo Zigomático menor
DTM – Disfunção Temporomandibular
JAC – Junção amelo-cementária
SMAS - Sistema músculo-aponeurótico superficial

INTRODUÇÃO

A Harmonização Orofacial é um ramo na Medicina Dentária que pretende a reabilitação funcional e estética do sistema estomatognático e das estruturas orofaciais (Garbin et al., 2019).

Cada vez mais a estética é importante em Medicina Dentária, devemos considerar as diferentes percepções estéticas de cada indivíduo ao planejar o tratamento dentário restaurador, pois auxilia no sucesso do tratamento. A avaliação estética de uma pessoa é bastante influenciada por fatores como a educação, *status* social e diferenças culturais. A comunicação social, incluindo televisão, rádio, publicidade, filmes, revistas e a Internet, também desempenha um papel importante na percepção da beleza na cultura moderna, cujos parâmetros mudam ao longo do tempo (Sriphadungporn & Chamnannidiadha, 2017). A ênfase colocada na estética facial e dentária por profissionais e pacientes aumentou nos últimos anos, e ambos devem estar de acordo para objetivar um tratamento completo (Parrini et al., 2016).

A Medicina Dentária tem vindo a evoluir e a renovar os seus métodos e procedimentos na área da Harmonização facial. Os pacientes procuram cada vez mais um sorriso harmonioso associado a uma função mastigatória eficiente (Cavalcanti et al., 2017).

Ao envelhecermos, a nossa pele torna-se mais fina, seca, menos elástica e pode ocorrer hiperpigmentação. Os músculos e o tecido facial vão-se contraindo de forma gradual e há uma diminuição da gordura subcutânea com conseqüente acumulação localizada. Gradualmente, surgem rugas, sulcos e perda de volume no rosto. O rejuvenescimento facial consiste numa série de tratamentos que buscam restaurar a aparência jovial das estruturas anatómicas e fisiológicas, interrompendo, diminuindo ou evitando os efeitos marcados pelo rosto envelhecido (Zhang et al., 2018; Garbin et al., 2019).

O aumento de volume com o preenchimento ganhou mais importância no rejuvenescimento estético facial (Surek, 2019). Os médicos dentistas (MD) utilizam substâncias e procedimentos específicos para alcançar o equilíbrio estético e funcional da face, que antes eram usados apenas na medicina. Dentre eles, tem-se destacado o uso da toxina botulínica e do ácido hialurónico, sendo o recurso não cirúrgico mais utilizado por atenderem tanto a finalidades funcionais quanto estéticas e prevenirem e melhorarem os sinais de envelhecimento. Em determinados casos, visam substituir ou diminuir a necessidade de um tratamento cirúrgico (Cavalcanti et al., 2017; Manganaro et al., 2022).

Após a criação de diversas substâncias e técnicas não invasivas para tratamento orofacial, o mercado de dispositivos médicos expandiu-se consideravelmente (Garbin et al., 2019). A terapia combinada de toxina botulínica e do ácido hialurónico parece trazer bastantes benefícios, conseguindo-se um rosto rejuvenescido e a redução da toxicidade associada à toxina botulínica (Zhang et al., 2018). A sua combinação é relevante na medida em que há possibilidade de injetarmos em vários níveis do tecido e em diferentes áreas faciais para corrigir rugas estáticas, perda de volume e falha estrutural (Molina et al., 2015). Por esse motivo, os procedimentos estéticos são cada vez mais procurados nas consultas de medicina dentária, logo, a aptidão e competência profissional torna-se imprescindível para o tratamento do paciente de forma responsável e ética (Garbin et al., 2019).

Esta revisão de literatura teve como objetivo realizar um estudo bibliográfico da literatura científica sobre as terapias injetáveis de toxina botulínica e ácido hialurónico para a reabilitação funcional e estética a nível do terço inferior da face, analisando artigos e documentos cientificamente relevantes, a fim de sistematizar a estrutura, tipo, propriedades farmacológicas e os possíveis benefícios e efeitos colaterais da toxina botulínica e do ácido hialurónico, e entender o papel dessas terapias injetáveis aplicadas na harmonização facial na Medicina Dentária.

Foram utilizadas as seguintes MeSH Words: “Estética”, “Face”, “Ácido Hialurónico”, “Toxina Botulínica”, “Medicina Dentária”, “Rejuvenescimento Facial”.

A revisão abrangeu a análise de artigos publicados nos últimos 10 anos nas seguintes bases de dados: Medline (PubMed), SciELO, Scopus, Cochrane, Google Scholar e Web of Science.

DESENVOLVIMENTO

1. TOXINA BOTULÍNICA

A Medicina Dentária tem procurado cada vez mais utilizar novas técnicas e produtos que auxiliem numa melhor abordagem tanto estética quanto funcional do paciente.

A neurotoxina botulínica (BoNT), mais conhecida por toxina botulínica (BTX), produzida por uma bactéria anaeróbica Gram-positiva, do género *Clostridium botulinum*, tem sido utilizada como uma droga terapêutica em variadas situações de forma a reduzir os sintomas e a promover relaxamento muscular e alívio ao paciente, embora não cure as desordens em que pode ser aplicada (Archana, 2016).

Embora haja sete serotipos conhecidos (A, B, C, D, E, F, G), os serotipos A, B e E são os mais comuns em doenças humanas, sendo também os serotipos aprovados ou em desenvolvimento para o tratamento de doenças em humanos (Whitcup, 2019).

A evolução da toxina botulínica que foi desde uma substância biológica temida à melhor amiga da estética, tem sido notável. A sua descoberta provou a sua versatilidade, tornando-se eficaz no tratamento de uma ampla variedade de doenças e revolucionou o campo da estética (França et al., 2017).

1.1 Perspetiva Histórica

A história da BTX teve início há cerca de 200 anos, quando o médico e poeta alemão Justinus Kerner (figura 1) publicou o primeiro relato sobre a intoxicação por BTX em 1817, que se deu devido à ingestão de salsichas contaminadas com a toxina durante as Guerras Napoleónicas, provocando um número elevado de mortes e fazendo as primeiras referências aos sintomas do botulismo. Kerner desenvolveu também a hipótese do uso da BTX para fins medicinais e terapêuticos como o tratamento para transtornos de hiperatividade muscular (Rossetto & Pirazzini, 2020).



Figura 1: Justinus Kerner (1786-1862), médico e poeta alemão (Adaptado de Jabbari, 2020).

Anos mais tarde, em meados de 1895, Emile Van Ermengen (figura 2-A), professor universitário de microbiologia, conseguiu identificar precisamente a bactéria e o mecanismo de ação responsável pela toxicidade do botulismo após uma investigação sobre o caso de um surto de botulismo na Bélgica que ocorreu depois de um grupo de músicos ter ingerido fiambre contaminado pela toxina e, conseqüentemente, 3 deles faleceram. O agente bacteriano foi nomeado de “*Bacillus botulinus*” e mais tarde renomeado de “*Clostridium botulinum*” (figura 2-B) como conhecemos atualmente (Jabbari, 2020; Barbosa et al., 2017).

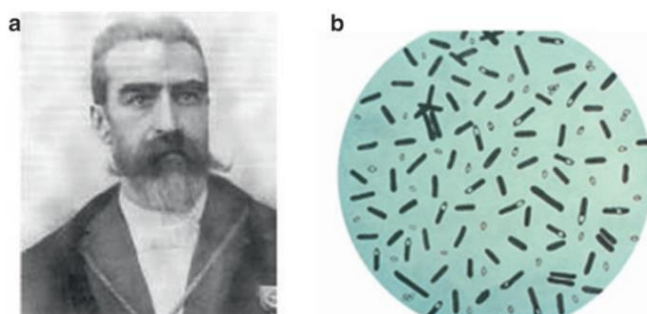


Figura 2: A - Emile Van Ermengen (1851-1932), Professor universitário de microbiologia (Adaptado de Jabbari, 2020). B - Clostridium botulinum (Adaptado de Jabbari, 2020).

Após diversas investigações, os estudos publicados por parte do oftalmologista Allen Scott (figura 3) e o seu colega Carter Collins no ano de 1973, Scott mostrou pela primeira vez a eficácia da utilização da BTX como meio terapêutico para o tratamento de rugas periorbitais e para o estrabismo, após o seu estudo em macacos onde mostrou que a

injeção da BTX tipo A pode enfraquecer o músculo dos olhos dos macacos, e este enfraquecimento seletivo tinha o potencial de melhorar o estrabismo, tornando-se em 1980 numa alternativa ao método cirúrgico para correção deste desequilíbrio na função dos músculos e potencial alternativa para outras perturbações (Jankovic, 2017; Jabbari, 2020; Whitcup, 2019).

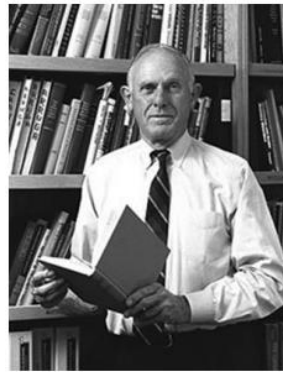


Figura 3: Dr. Allen Scott, pioneiro no tratamento com BTX em humanos (Adaptado de Jabbari, 2020).

Em 1989, após vários anos de estudos de caso, dá-se a aprovação para o uso terapêutico da BTX tipo A no tratamento do estrabismo e blefarospasmo associado à distonia, pela “Food and Drug Administration” (FDA) nos Estados Unidos como revisto por Whitcup, 2019.

O uso da BTX foi mais tarde introduzida em outros tratamentos aprovados pela FDA, tais como: dor neuropática, distonias, hiperatividade da bexiga, espasticidade, movimentos involuntários, hiperidrose axilar, distúrbios neurológicos, enxaqueca, e uso cosmético (Jankovic, 2017; Jabbari, 2020).

Atualmente, a utilização da BTX encontra-se em expansão tanto na área da Medicina Dentária estética como funcional. Está aprovada para ser utilizada em várias condições patológicas das áreas médica e dentária em diferentes países. É utilizada na prevenção de rugas e envelhecimento da pele a nível estético e também tem sido utilizada a nível funcional por exemplo em implantologia, oclusão para controlo do bruxismo, sialorreia e disfunções temporomandibulares, hipertrofia do masséter e outras aplicações (Barbosa et al., 2017; Yoshida, 2018).

1.2 Estrutura e Tipos de Toxina Botulínica

Conforme referido a BTX tem 7 serotipos, embora todos tenham uma estrutura semelhante, apresentam sequências de aminoácidos e respostas imunológicas distintas.

A BTX atua principalmente por inibição da libertação de acetilcolina (ACh) do terminal pré-sináptico sendo que as características dos diferentes serotipos variam substancialmente.

A neurotoxina botulínica é segregada pelas bactérias anaeróbicas gram-positivas *Clostridium botulinum* sob a forma de complexos multimoleculares e representa a toxina biológica mais poderosa que se conhece atualmente, sendo que a BTX tipo A é a mais utilizada a nível clínico no bloqueio das junções neuromusculares.

A neurotoxina botulínica é um dímero de proteínas de cadeia única com peso molecular de 150 kilodaltons (kDa) e fórmula química $C_{6760}H_{10447}N_{1743}O_{2010}S_{32}$ (figura 4) que, em conjunto com proteínas não tóxicas (Hemaglutinina: oferece proteção parcial ao complexo e Não-Hemaglutinina: protege a BTX da ação dos ácidos), formam complexos proteicos que variam em tamanho de 300 kDa a 900 kDa.

Para atingir todo o seu potencial biológico, os complexos são clivados em duas cadeias: leve (LC) de 50 kDa e pesada (HC) que apresenta dois domínios: um de ligação (C-terminal) e um de translocação (N-terminal) de 100 kDa. LC representa aproximadamente um terço do peso da toxina molecular e está ligado à HC através de uma ponte de dissulfeto, aquando da sua ativação essa ligação é quebrada.

A HC consiste em dois domínios: HCN e HCC. O domínio HCC é responsável pela ligação pré-sináptica e endocitose da BTX nos terminais colinérgicos. O domínio HCN assiste à translocação da LC através da membrana das vesículas de ácido intraneuronal para o citosol, o seu local de ação.

A cadeia LC é uma metaloprotease com atividade catalítica que cliva especificamente três proteínas SNARE, bloqueando a libertação sináptica, inibindo a libertação de neurotransmissores e levando ao aparecimento de atrofia muscular reversíveis (Kumar et al., 2016; Rossetto & Pirazzini, 2020; Reznik, 2022; Jankovic, 2017; Al-Ghamdi et al., 2015).

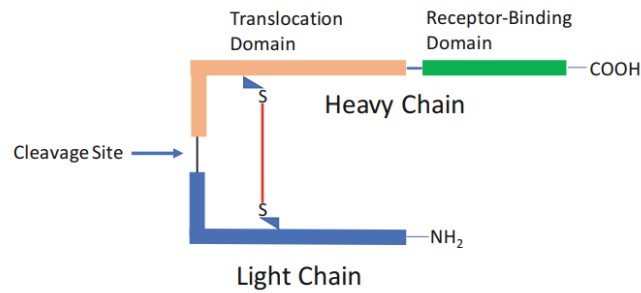


Figura 4: Imagem esquemática da estrutura da BTX tipo-A. A Cadeia LC e HC estão ligadas por uma ponte de dissulfeto. A Cadeia HC contém um domínio de ligação e outro de translocação. A cadeia LC é uma metaloprotease que cliva as proteínas SNARE, bloqueando a liberação sináptica (Adaptado de Whitcup, 2019).

1.3 Mecanismo de Ação

O mecanismo de ação da BTX apresentado na Figura 5, passa pela inibição da liberação e ação do neurotransmissor ACh, levando a uma denervação muscular química e impedindo assim a contração temporária dos músculos.

A BTX é uma proteína de cadeia única que se encontra inativa até ser clivada pelas próprias metaloproteases.

Após a injeção da toxina a nível intramuscular acontecem 5 etapas:

1. A cadeia HC da BTX liga-se aos terminais nervosos colinérgicos dos nervos motores dando-se a internalização da toxina;
2. A BTX entra nas vesículas sinápticas do axónio motor por endocitose;
3. Uma vez dentro do neurónio, a molécula da toxina encontra-se num meio ligeiramente mais ácido facilitando a translocação da cadeia LC para o citosol do neurónio motor, após o rompimento da ponte de dissulfeto entre as duas cadeias até então intacta;
4. Após a passagem da cadeia LC para o citosol dá-se a clivagem do complexo SNARE, conjunto de proteínas essenciais para a exocitose da ACh;
5. Por fim, há uma redução de liberação de acetilcolina a partir do terminal pré-sináptico nas junções neuromusculares, levando a uma paralisia muscular temporária (Car et al., 2021; Arora, 2021; Kumar et al., 2016; Barbosa et al., 2017).

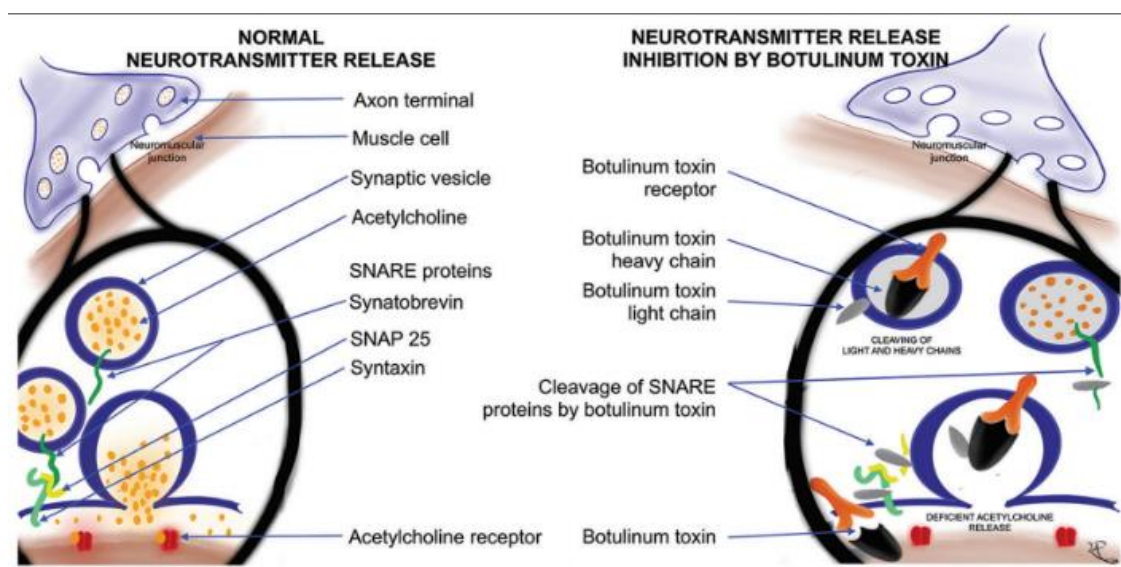


Figura 5: Mecanismo de Ação da BTX (Adaptado de Arora, 2021).

1.4 Imunogenicidade e Duração do efeito

As neurotoxina e proteínas associadas presentes numa formulação comercial de BTX, por serem substâncias estranhas ao corpo, podem desencadear uma resposta imune, ou seja, formação de anticorpos quando injetadas em pacientes. Os anticorpos formados podem ser contra as proteínas acessórias (anticorpos não neutralizantes – não interferem na atividade biológica da BTX) ou contra a neurotoxina, estes últimos são anticorpos neutralizantes, portanto, podem ou não bloquear a atividade biológica da BTX, interferindo na eficácia clínica do produto. É importante destacar o facto de que apenas os anticorpos neutralizantes que se conseguem ligar à molécula de BTX diminuem o seu efeito, ou seja, a atividade biológica da BTX pode não ser bloqueada totalmente.

A resposta imunológica dos humanos à BTX tipo A é bastante baixa, variando de 0% a 3%, já para a BTX tipo B varia entre 10-44%, devendo-se também ao facto de ser aplicada em maiores quantidades (Júnior et al., 2022; Pirazzini et al., 2017; Car et al., 2021). Fatores como o sexo, a idade, as patologias associadas ao paciente ou a formação de anticorpos neutralizantes de BTX influenciam a resposta clínica e a duração do efeito do tratamento, com tendência a reduzirem a sua eficácia terapêutica.

Este fenómeno é comum principalmente quando há aplicação constante e repetida da dose de neurotoxina, neste caso é denominada como uma não-resposta secundária, ou seja, o

paciente já foi submetido a várias sessões de tratamento e verificou-se que as doses anteriores foram eficazes. Após aplicar-se uma nova dose não se observa nenhum benefício clínico, portanto o paciente produziu anticorpos neutralizantes da BTX, levando conseqüentemente a uma falha do tratamento.

Caso esta reação imunológica suceda desde a primeira aplicação do produto estamos perante uma não-resposta primária. Pacientes que não produzam nenhuma resposta primária ou secundária, têm uma sensibilidade reduzida à BTX. As não-respostas primárias e secundárias são muitas vezes induzidas por dosagens inadequadas, erros na preparação, armazenamento e na forma de administração do fármaco. Para evitar processos de resistência imunológica, recomenda-se utilizar a menor dose efetiva, mantendo o maior intervalo de tempo possível entre as aplicações (Júnior et al., 2022; Dashtipour & Spanel, 2020; Car et al., 2021; Fujita & Hurtado, 2019).

1.5 Contraindicações e interações medicamentosas

Apesar da aplicação da BTX ser considerado um procedimento seguro, existem algumas contraindicações tais como: gravidez e lactantes, pacientes comprometidos a nível de saúde geral, pacientes que apresentem sensibilidade reconhecida ou alergia a qualquer componente da formulação da BTX (albumina humana, albumina bovina, lactose ou succinato de sódio), aplicação recente de BTX (< 90 dias), distúrbios musculares generalizados (miastenias, esclerose lateral amiotrófica e síndrome de Lambert-Eaton), lesões e infeções bacterianas, fúngicas ou virais presentes no local de injeção (herpes simples, acne com pústulas).

Relativamente à utilização de medicamentos que possam apresentar contraindicações, encontram-se o uso de fármacos que bloqueiam a contração neuromuscular e fármacos que podem potencializar os efeitos da BTX. Pacientes medicados com aminoglicosídeos devem evitar fazer tratamento de sialorreia com BTX, uma vez que este fármaco pode potenciar a ação da BTX (Pirazzini et al., 2017; Barbosa et al., 2017; Fujita & Hurtado, 2019). A Tabela 1 apresenta as contraindicações da toxina botulínica.

Tabela 1: Contraindicações da Toxina Botulínica (Adaptado de Barbosa et al., 2017; Fujita & Hurtado, 2019).

| CONTRAINDICAÇÕES DA TOXINA BOTULÍNICA |
|---|
| Pacientes grávidas ou a amamentar |
| Hipersensibilidade ou alergia a qualquer componente do produto |
| Aplicação recente (<90 dias) ou pacientes com expectativas irrealistas |
| Distúrbios neuromusculares generalizados |
| Condição sistêmica descontrolada |
| Distúrbios psicológicos |
| Fármacos que possam ter interação com a ação da BTX (aminoglicosídeos, bloqueadores neuromusculares, anticolinérgicos ou AINES) |

1.6 Riscos e efeitos adversos

Embora a BTX seja bastante segura de usar, vários estudos demonstraram que alguns efeitos indesejados podem ocorrer se a mesma não for utilizada corretamente, dependendo do tipo de toxina, da dose utilizada, do historial médico do paciente e da zona anatómica de administração. Os riscos podem ser mitigados pelo uso adequado, moderado e contrabalançado por profissionais habilitados e com domínio nas áreas da fisiologia, anatomia e farmacologia, de acordo com o protocolo utilizado para a realização desse procedimento (Souza & Rocha, 2022; Büyükaşar, 2020). Na maioria das vezes, esses efeitos expressam-se de forma moderada e transitória e com baixa frequência (Brito et al., 2020).

As intercorrências geralmente são leves, reversíveis e de curta duração, porém podem trazer algum desconforto ao paciente. Os mais comuns são dor, equimose, hematoma e edema, eritema no local da aplicação, assimetria, hipersensibilidade e cefaleias; na maioria das vezes relacionadas com o uso inadequado da técnica aplicada ou da utilização de agulhas de calibre impróprio e não propriamente com o produto em si. Também foram relatadas na literatura e estão representadas na figura 6 alguns efeitos adversos mais graves tais como, ptose das pálpebras e sobrancelhas, alterações de expressão (paralisia facial), alergias e erupções cutâneas, atrofia muscular focal, diplopia, dificuldade de

acomodação visual, formação de anticorpos, disfagia, dispneia, anafilaxia e infecções respiratórias.

Apesar de raros, conforme relatados, os casos em que ocorrem efeitos adversos graves, podem dever-se a erros de diluição ou de aplicação de doses em excesso ou devido a erros na avaliação clínica da saúde geral do paciente, não estando propriamente relacionada com a injeção da BTX (Freitas & Oliveira, 2021). A tabela 2, segundo Menezes & Junior (2022), apresenta um estudo elaborado com a frequência relativa dos possíveis efeitos adversos relacionados à utilização da toxina botulínica em 1.003 pacientes em 13 relatos de casos, para além dos já supracitados.

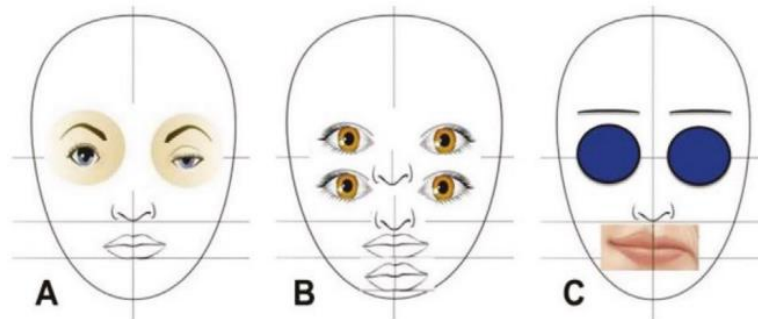


Figura 6: Representação de três efeitos adversos após aplicação de toxina botulínica; A- Ptose palpebral unilateral; B- Diplopia; C- Assimetria labial (Adaptado de Silva, 2021).

Tabela 2: Efeitos adversos da Toxina Botulínica (Adaptado de Menezes & Junior, 2022).

| EFEITOS ADVERSOS DA TOXINA BOTULÍNICA | N | % |
|--|----------|----------|
| Ptose palpebral | 34 | 3,39 |
| Olho seco | 23 | 2,29 |
| Edema local | 20 | 1,99 |
| Boca seca | 20 | 1,99 |
| Cefaleia | 16 | 1,59 |
| Paresia local | 11 | 1,09 |
| Equimose local | 8 | 0,79 |
| Eritema local | 7 | 0,69 |
| Ptose da sobrancelha | 6 | 0,59 |
| Diplopia | 6 | 0,59 |
| Sensação de peso local | 5 | 0,49 |
| Sangramento local | 5 | 0,49 |
| Melhora da cefaleia | 3 | 0,29 |
| Ptose do lábio | 3 | 0,29 |
| Alteração facial | 3 | 0,29 |
| Prurido local | 3 | 0,29 |
| Náusea | 2 | 0,19 |
| Estado gripal | 2 | 0,19 |
| Perda visual | 1 | 0,09 |

1.7 Formas comerciais

Atualmente, as preparações de BTX disponíveis no mercado são do serotipo A e B, a mais utilizada e comercializada é maioritariamente a BTX tipo A, representada na figura 7 (Júnior et al., 2022).

De momento estão a ser comercializadas vários tipos de marcas de BTX tipo A no mercado, porém estas são as principais: Botox® do laboratório Allergan (toxina

onabotulínica A), Dysport® do laboratório Ipsen (toxina abobotulínica A) e Xeomin® do laboratório Merz (toxina incobotulínica A) (Büyükafşar, 2020).

As três variações apresentam como base a BTX tipo A, mas têm propriedades individuais que lhes confere diferente durabilidade, excipientes e constituintes.

A toxina onabotulínica A e a toxina abobotulínica A têm na sua constituição proteínas que conferem estabilidade à neurotoxina. Já a toxina incobotulínica A está numa versão purificada, ou seja, não tem proteínas na sua constituição, no entanto estas são substituídas por outros excipientes (Car et al., 2021).

Em relação à BTX tipo B, existe apenas um tipo de preparação disponível, Neurobloc/Myobloc® do laboratório US WorldMeds (toxina rimabotulínica A).

Existem algumas diferenças relacionadas com o método de preparação, armazenamento e constituição das BTX tipo A e tipo B. A BTX tipo A deve ser armazenada a temperaturas bastante baixas antes de ser preparada e utilizada, as suas moléculas apresentam tamanhos diferentes e possui proteínas associadas, A BTX tipo B não requer preparo prévio e pode ser armazenada a temperaturas mais elevadas, tornando assim a toxina do tipo B mais fácil de utilizar. As doses de BTX tipo B atualmente disponíveis no mercado também são maiores para conseguirem atingir um efeito terapêutico semelhante à BTX tipo A e têm maior dispersão tecidual após a injeção do que a BTX tipo A. Nos casos de resistência à BTX tipo A, pode ser útil o uso de toxinas do tipo B devido à diferente antigenicidade dos serotipos (Pirazzini et al., 2017).



Figura 7: Representação do produto A: Botox® - Allergan (BTX tipo A), B: Dysport® - Ipsen (BTX tipo A), C: Xeomin® - Merz (BTX tipo A) e Neurobloc/Myobloc® - US WorldMeds (BTX tipo B) (Adaptado de Ramos et al., 2022; Dashtipour & Spanel, 2020).

2. ÁCIDO HIALURÓNICO

O ácido hialurónico (AH) existe extensamente na natureza. Em seres vivos, o AH geralmente existe na matriz extracelular de vários tecidos conjuntivos, é o componente principal do líquido sinovial das articulações; no entanto, a maior quantidade de AH está localizada na pele. O AH desempenha diferentes funções como lubrificação, hidratação e manutenção da estrutura tecidual. Além disso, está envolvido em eventos de proliferação e migração celular, bem como na angiogénese.

Os AH produzidos comercialmente podem ser de origem animal ou microbiana, ambos com a mesma estrutura química do polímero encontrado no corpo humano, porém, o uso de substâncias de origem animal em produtos biomédicos tem encontrado resistência devido ao risco de infeção viral. Desta forma, a produção de AH por processos fermentativos tornou-se mais atrativa e confiável (Pan et al., 2013).

A aplicação de AH não se compara à cirurgia plástica, é um procedimento relativamente rápido e simples com uma duração média de 30 minutos. Uma das vantagens desse método é a possibilidade de ter uma duração limitada e ser um procedimento reversível. Quando aplicado, pode durar um período considerável, variando de um ano e meio a cinco anos. Isso dependerá da localização e dos cuidados do indivíduo. A naturalidade é preservada, distinguindo-se do resultado típico alcançado por meio da cirurgia plástica (Bernardes et al., 2018).

2.1 Perspetiva histórica e origem do ácido hialurónico

Foi em 1934 que se deu a descoberta do AH pelos cientistas John Palmer e Karl Meyer, que através do humor vítreo do olho bovino isolaram um polissacarídeo que contém duas moléculas de açúcar sendo que uma delas era o ácido urónico (Selyanin et al., 2015).

Nos anos seguintes, as propriedades do AH foram bastante estudadas e desenvolveu-se grande interesse na sua produção e desenvolvimento para futuras aplicações clínicas.

Descobriu-se que mesmo em concentrações muito baixas de AH, esta substância possuía alta viscosidade e elasticidade atuando como lubrificante em várias estruturas anatómicas (Fallacara et al., 2018; Lierova et al., 2022).

Balazs, em 1979 após criar um procedimento eficaz para extrair e purificar o polímero de AH tanto das cristas de galos como dos cordões umbilicais humanos, produziu a primeira formulação comercial de AH.

Atualmente, o AH desempenha um papel fundamental em diversas áreas, incluindo medicina, farmácia, nutrição e cosmética. Por essa razão, há um contínuo e amplo estudo desta substância para aprimorar a sua produção biotecnológica, sintetizar os derivados com propriedades melhoradas e otimizar a implementação do seu uso terapêutico e estético (Fallacara et al., 2018).

O AH, também conhecido por hialuronano ou hialuronato de sódio (HS) no organismo, é um polímero natural biodegradável, podendo ser também obtido através do processo de fermentação de determinadas bactérias. As suas principais funções consistem em preencher os espaços em redor das células formando um recobrimento pericelular e conferir resistência aos tecidos cutâneos. Este componente desempenha um papel significativo na hidrodinâmica dos tecidos, na migração e proliferação celular, além de ter uma importante função anti-inflamatória, uma vez que inibe a destruição do tecido e facilita a cicatrização. O AH é produzido por várias células diferentes, sendo as células de origem mesenquimatosa, como os fibroblastos da derme, a sua fonte predominante (Ferreira & Capobianco, 2016; Maia & Salvi, 2018; Cui et al., 2021).

2.2 Estrutura do ácido hialurónico

O Ácido Hialurónico é um glicosaminoglicano não sulfatado de alto peso molecular composto por unidades dissacarídicas poliméricas repetidas de ácido D-glucurónico e N-acetil-D-glucosamina, formando um polímero. Essas unidades estão conectadas por ligações glicosídicas e variam em tamanho de 104 a 107 Da. Entre as principais propriedades físico-químicas do AH, destacam-se a sua viscoelasticidade, consistência gelatinosa e alta capacidade de hidratação. Assim, quando em contato com uma solução aquosa, ocorrem ligações de pontes de hidrogénio, tornando-se num polímero altamente hidrofílico. A sua fórmula química é $C_{28}H_{44}N_2O_{23}$, conforme ilustrado na figura 8 (Lierova et al., 2022; Bukhari et al., 2018; Corrêa et al., 2022). A estrutura primária do AH não é ideal para ser utilizada em preenchimentos dérmicos, uma vez que não é estável no local da injeção e pode ser rapidamente degradada pela enzima hialuronidase (Wongprasert et al., 2022).

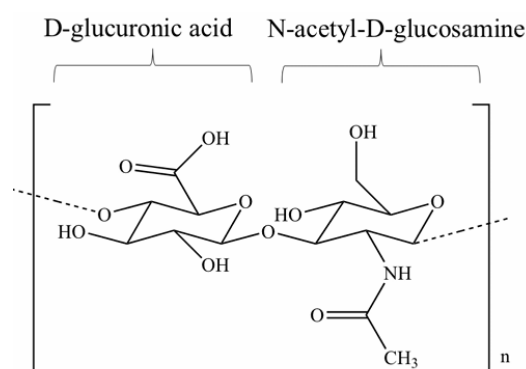


Figura 8: Imagem esquemática da estrutura química de Ácido Hialurónico composta por unidades dissacáridicas poliméricas repetidas de ácido D-glucurónico e N-acetil-D-glucosamina (Adaptado de Fallacara et al., 2018).

2.3 Propriedades gerais e reológicas

O AH tem sido estudado para ser aplicado numa variedade de tratamentos, uma vez que desempenha um papel crucial em diversos processos importantes, tais como sinalização celular, cicatrização de feridas, estimulação da síntese de colagénio, regeneração de tecidos, morfogénese e organização da matriz extracelular, entre outros (Fallacara et al., 2018).

O peso molecular e concentração do AH, processo de fragmentação e reticulação são fatores que influenciam as propriedades reológicas e físico-químicas do AH em gel. A natureza higroscópica é uma propriedade que permite que o AH retenha água, aumente o volume e mantenha a sua rigidez estrutural preenchendo os espaços intracelulares. Após entrar em contacto com uma solução aquosa, o hidrogénio liga-se aos grupos carboxila e N-acetil, resultando na retenção de líquido e rigidez. Esta característica higroscópica é especialmente notável na pele, garantindo a hidratação da mesma (Dahiya & Kamal, 2013; Casale et al., 2016).

A reologia é uma área de estudo que permite avaliar a resposta de um material às forças mecânicas, como a deformação. O gel de AH usado para preenchimento é um material viscoelástico, combinando características de viscosidade e elasticidade. Durante o processo de injeção, o gel é submetido a forças de compressão ou alongamento e tensões

de cisalhamento resultando em deformação volumétrica. É importante observar que o processo de fabricação e as propriedades físico-químicas específicas de cada fabricante de AH podem influenciar significativamente os resultados clínicos dos procedimentos de preenchimento facial e o aumento dos tecidos moles (De La Guardia et al., 2022).

A viscoelasticidade é diretamente dependente do peso molecular do AH e diminui quando a degradação aumenta ou a síntese dessa molécula diminui. Graças a esta propriedade, o AH atua como lubrificante e amortecedor, além de permitir que penetre facilmente nos tecidos, sofra deformação e mantenha a hidratação dos tecidos. Estas propriedades parecem contribuir para a proliferação celular, migração e cicatrização. O AH possui também outras propriedades importantes como anti-inflamatório e anti-edema, que permitem a aceleração na cicatrização dos tecidos, sendo utilizado como adjuvante terapêutico. Nos processos inflamatórios da articulação temporomandibular (ATM) é produzido naturalmente pelo organismo auxiliando na lesão para reparação de tecidos (Dahiya & Kamal, 2013; Castaño-Joaqui et al., 2017).

O efeito bacteriostático é outra propriedade do AH, que depende do seu peso molecular. AH de médio e baixo peso molecular tem um forte efeito bacteriostático, especialmente contra as bactérias encontradas na doença periodontal (Dahiya & Kamal, 2013).

Recentemente, estudos têm enfatizado as propriedades do ácido hialurônico com base no seu peso molecular. O tratamento com AH pode ter efeitos diferentes, dependendo do peso molecular utilizado. O AH de baixo peso molecular (<300 kDa) estimula o crescimento celular e possui propriedades anti-inflamatórias. Por outro lado, o AH de alto peso molecular (1000 kDa) tem um efeito imunossupressor intrínseco, o que ajuda a regular uma resposta inflamatória exacerbada. Pesquisas recentes sugerem que o AH ao possuir propriedades bacteriostáticas e anti-inflamatórias, pode prevenir a entrada de agentes externos no local do tratamento, contribuindo para a cicatrização de feridas e evitando os riscos associados ao uso prolongado de antibióticos (Lopez et al., 2017).

Em relação à imunogenicidade do AH, esta molécula é reconhecida por ser não imunogénica quando está na sua forma purificada, ou seja, possui alta biocompatibilidade e um baixo potencial para desencadear reações alérgicas devido à reduzida especificidade antigénica (Sudha & Rose, 2014; Vidič & Bartenjev, 2018).

Outro benefício do AH é sua característica de ser reabsorvível, o que significa que pode ser naturalmente absorvido pelo corpo ao longo do tempo. Essa propriedade torna a aplicação de AH num tratamento de preenchimento altamente eficaz e seguro, minimizando a ocorrência de efeitos colaterais indesejados (Ferreira & Capobianco, 2016).

2.4 Processo de reticulação

A reticulação do gel de AH não apenas melhora sua resistência mecânica, mas também prolonga a vida útil do produto. A quantidade de reticulação, a viscoelasticidade e o tamanho das partículas têm influência nos resultados, variando de acordo com a área de aplicação. Por outro lado, o processo de fragmentação é necessário para viabilizar a injeção do AH, o qual será explicado mais detalhadamente adiante (Philipp-Dormston et al., 2017).

A reticulação, também conhecida como processo de *cross-linking*, envolve a formação de ligações intermoleculares por meio de reações químicas. Esse processo tem como objetivo estabilizar a molécula de AH e melhorar as suas propriedades físico-químicas tais como a rigidez e duração adequada, resultando em benefícios clínicos. É importante ressaltar que existem produtos à base de AH que passam pelo processo de reticulação, na qual as suas moléculas são tratadas para estabelecer essas ligações adicionais. Por outro lado, também existem produtos que não passam por esse tratamento, mantendo o seu princípio ativo sem reticulação (Braga et al., 2022).

Os reticuladores ou *cross-linkers*, desempenham um papel fundamental na ligação das cadeias de polímeros do AH, formando uma estrutura de rede tridimensional, ou seja, esse processo resulta na transformação do líquido em gel. Durante o processo de reticulação, o reticulador liga-se de maneira permanente às cadeias de AH através de ligações covalentes. Este pode ser ligado a ambas as extremidades da cadeia de AH ou apenas a uma delas (figura 9). Níveis elevados de reticulação podem levar a uma rigidez excessiva e reduzida capacidade hidrofílica das cadeias de polímeros do AH, afetando assim a capacidade de volumização do gel. Um nível excessivo de reticulação pode levar à perda

de biocompatibilidade do produto, podendo desencadear imunogenicidade ou reações adversas indesejáveis (Wongprasert et al., 2022).

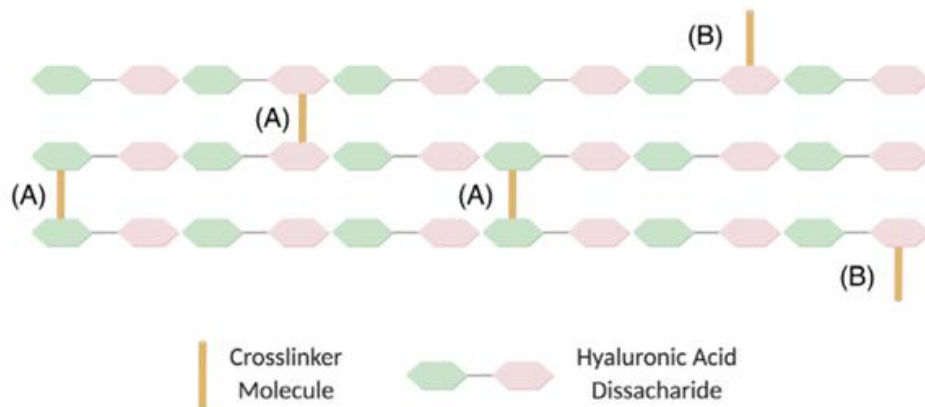


Figura 9: Imagem esquemática das cadeias de Ácido Hialurônico. A - reticulador com ligação em duas cadeias e B – reticulador com ligação em uma cadeia (Adaptado de Wongprasert et al., 2022).

Conforme mencionado anteriormente, o gel resultante passa por um processo de fragmentação, o qual varia de acordo com a finalidade de uso. Fragmentos maiores são utilizados em camadas mais profundas, enquanto os menores são mais adequados para camadas superficiais (De La Guardia et al., 2022).

O AH não reticulado possui propriedades altamente hidratantes e oclusivas, tornando-o adequado para uso em formulações de aplicação tópica. No entanto, devido à sua curta semi-vida de apenas 24-48 horas, não é viável para fins de preenchimento, já o AH reticulado é quimicamente mais estável, proporcionando um efeito de longa duração na pele.

Portanto, os géis de AH reticulados são os mais utilizados em procedimentos de harmonização facial por meio de injeção. A reticulação desse gel aumenta sua semi-vida, reduzindo assim a degradação enzimática ao longo do tempo, desta forma, este processo melhora a estabilidade, viscoelasticidade e longevidade do produto. O composto mais comumente utilizado como agente de reticulação é o éter diglicidílico do 1,4-butanodiol (BDDE) (Braga et al., 2022; Philipp-Dormston et al., 2017).

Em suma, os compostos que não contêm o processo de *cross-linking* nas suas fórmulas são indicados para hidratar a pele. Por outro lado, os que passaram por *cross-linking* têm aplicação superficial na derme, visando tratar rugas finas. Materiais com uma viscosidade

moderada são recomendados para serem aplicados na derme no tratamento de sulcos e rugas de intensidade média. Já aqueles com viscosidade média/alta são indicados para aplicação intradérmica, com o propósito de tratar sulcos de moderada profundidade. Por último, os materiais com alta viscosidade, aplicados subdérmica ou supraperiostealmente, são usados para tratar perda de volume facial (Yamasaki et al., 2022).

Na tabela 3 encontramos um pequeno resumo de vantagens e propriedades em relação ao ácido hialurónico mencionadas nos tópicos anteriores.

Tabela 3: Propriedades e vantagens do Ácido Hialurónico (Adaptado de Vasconcelos et al., 2020; Maia & Salvi, 2018).

| POPRIEDADES E VANTAGENS DO ÁCIDO HIALURÓNICO |
|---|
| Biocompatibilidade |
| Substância reabsorvível |
| Baixo risco de alergia |
| Não é carcinogénico |
| Estimula a síntese de colagénio |
| Restaura a hidratação profunda da pele |
| Baixa imunogenicidade |
| Muitos dados publicados sobre o seu uso na prática clínica |
| Procedimento quase indolor |
| Resultado imediato e duradouro |
| Aplicação do produto pode ser revertida através do uso da hialuronidase |

2.5 Contraindicações e efeitos adversos

Apesar da aplicação de AH ser segura, eficaz, duradoura e reversível a literatura destaca algumas contraindicações e efeitos adversos possíveis após a utilização do produto.

A utilização de ácido hialurónico injetável está contraindicado em grávidas ou mulheres que estejam no período de amamentação, indivíduos com hipersensibilidade conhecida, zonas com implantes cutâneos e regiões da epiderme previamente acometidas por inflamações, feridas ou doença ativa de pele, herpes, historial de doenças autoimunes,

alergia a algum produto presente na formulação do AH e pacientes com cancro (tabela 4) (Vasconcelos et al., 2020; Maia & Salvi, 2018).

Tabela 4: Contraindicações do Ácido Hialurónico (Adaptado de Vasconcelos et al., 2020; Maia & Salvi, 2018).

| CONTRAINDICAÇÕES DO ÁCIDO HIALURÓNICO |
|--|
| Pacientes grávidas ou a amamentar |
| Hipersensibilidade ou alergia a qualquer componente do produto |
| Zonas com implantes cutâneos |
| Zona com inflamação, ferida ou doença ativa de pele, herpes |
| Pacientes com cancro |
| Historial de doenças autoimunes |

O AH apresenta também alguns efeitos adversos (EA) representados na tabela 5 que podem ser imediatos, de curto prazo ou tardios. Os EA de curto prazo estão relacionados com a técnica e com o método de aplicação do preenchimento, incluindo ocorrência de edema, equimose, dor local, infeção, ativação de herpes, entre outros. Embora sejam raros, podem ocorrer reações alérgicas ou anafiláticas devido à hipersensibilidade do paciente a algum componente do material injetado. No local da injeção, pode ocorrer inflamação ou infeção. Reações tardias e, às vezes, crónicas, podem ocorrer devido à formação de nódulos ou granulomas de corpo estranho devido a reações imunológicas tardias ou acumulo de produto (Philipp-Dormston et al., 2017; Moura et al., 2022; Vasconcelos et al., 2020).

Tabela 5: Efeitos Adversos do Ácido Hialurónico (Adaptado de Philipp-Dormston et al., 2017; Moura et al., 2022; Vasconcelos et al., 2020).

| EFEITOS ADVERSOS DO ÁCIDO HIALURÓNICO |
|---|
| Edema |
| Equimose |
| Dor local |
| Infeção ou Inflamação |
| Ativação herpes |
| Reação alérgica ou anafilática |
| Reação imunológica tardia (formação de nódulos ou granulomas de corpo estranho) |

Diversos estudos têm evidenciado que a utilização do AH em regiões anatómicas com alta vascularização, aumenta a probabilidade de complicações e efeitos adversos. Isso ocorre devido à presença de vasos sanguíneos importantes nesses locais, o que pode resultar em necrose dos tecidos e até mesmo comprometimento visual. A hialuronidase, uma enzima capaz de hidrolisar o AH presente no tecido conjuntivo, promovendo a quebra das moléculas de AH nos pontos de reticulação e reduzindo sua viscosidade, tem se mostrado extremamente eficaz no tratamento de eventos adversos agudos e na correção de resultados estéticos indesejáveis decorrentes de aplicações inadequadas do AH. No entanto, estudos mostram que o uso da enzima hialuronidase fora do tempo de aplicação, pode levar a resultados insatisfatórios na reversão dos efeitos indesejados. Em outras palavras, quanto mais cedo ocorrer a degradação da substância, mais satisfatórios serão os resultados obtidos nos procedimentos estéticos (Silva et al., 2022; Moura et al., 2022). A aplicação imediata de hialuronidase é recomendada assim que um erro ou efeito adverso for identificado, idealmente dentro de um prazo de até 4 horas, no entanto pode se estender até 48 horas após o comprometimento vascular. A quantidade de hialuronidase necessária dependerá do tipo de AH utilizado. Um AH com maior concentração, reticulação e tamanho de partículas exigirá uma quantidade maior de hialuronidase, pois tem mais durabilidade (King et al., 2018).

2.6 Formas comerciais

Diversas empresas comercializam o produto legalmente, cabendo ao profissional tomar uma decisão personalizada para cada paciente, levando em consideração as propriedades químicas do AH, a segurança, a determinação adequada do volume a ser injetado, a profundidade, a viscosidade, a compatibilidade biológica, a forma de obtenção do produto e o custo para o paciente.

Atualmente existem variadas fórmulas comerciais de AH disponíveis no mercado, as mais utilizadas segundo Fundaro et al. (2022) e Trinh & Gupta (2021) são a Juvederm® do laboratório Allergan, a Restylane® e Emervel® do laboratório Galderma, Belotero® do laboratório Merz Pharmaceuticals e Perlane do laboratório Medicis Corporation. Cada fabricante apresenta uma tecnologia exclusiva de reticulação, nomes registrados e características físico-químicas supostamente distintas dos seus preenchedores dérmicos de AH.

3. APLICABILIDADES EM MEDICINA DENTÁRIA NO TERÇO INFERIOR DA FACE

Atualmente, há uma tendência de associar o AH a procedimentos que anteriormente eram exclusivos da BTX. Para melhorar a aparência estética do terço inferior do rosto envelhecido, deve-se abordar tanto a restauração do volume perdido quanto a redução seletiva da atividade muscular. Isso envolve o uso de injeções de AH para restaurar o volume perdido e injeções de BTX para diminuir a atividade dos músculos responsáveis pela formação de rugas e sulcos. Essa abordagem combinada visa otimizar os resultados estéticos no tratamento do terço inferior da face envelhecido. Isso é feito com o objetivo de maximizar os resultados obtidos. No entanto, essa abordagem deve levar em consideração fatores como a anatomia individual do paciente, as suas preferências, origem étnica, género e contexto cultural. É importante ressaltar que os resultados desejados podem variar de pessoa para pessoa, e a combinação da BTX com o AH permite uma abordagem mais personalizada, de acordo com as expectativas estéticas relatadas. O objetivo dos tratamentos injetáveis é alcançar um equilíbrio e uma estética facial harmoniosa, muitas vezes exigindo a associação de diferentes procedimentos (Sundaram et al., 2016).

A toxina botulínica, amplamente utilizada para o controle de disfunções da ATM, dores musculares e bruxismo, agora também se tornou uma ferramenta aliada na busca pela estética. Para alcançarmos a estética desejada na face, a BTX pode ser aplicada também para corrigir o sorriso gengival e suavizar anomalias musculares.

Além disso, os preenchedores faciais, como o ácido hialurónico, desempenham um papel importante tanto intra como extraoralmente, como na redução de *black spaces* periodontais, suavizar as rugas de expressão, controle de disfunções da ATM e evidenciar os contornos faciais de modo a embelezar a face, harmonizando como um todo (Cavalcanti et al., 2017).

3.1 Região perioral, comissura labial, sulcos labiomentonianos, lábios, linha da mandíbula e mento

À medida que os **lábios** perdem definição, contorno e volume, a região perioral sofre mudanças visíveis. O filtro labial estende-se, o contorno do lábio superior e o arco do

cupido tornam-se menos proeminentes, e as **rugos periorais** começam a surgir. Essas rugas são frequentemente causadas pela repetição do movimento de franzir os lábios e são mais visíveis em fumadores. A perda de suporte ocorre devido a alterações nas camadas de gordura superficiais e profundas da região perioral, levando à flacidez da pele e ao surgimento de rugas. O músculo orbicular da boca desempenha um papel crucial nessas transformações. Na juventude, esse músculo apresenta feixes bem definidos envoltos por uma fina camada de tecido conjuntivo. No entanto, com o passar do tempo, o músculo torna-se mais fino e enfraquecido, enquanto o tecido conjuntivo se torna mais espesso, resultando na perda de suporte estrutural abaixo dos lábios. Esse processo leva ao recuo dos lábios e ao alongamento e afinamento do contorno labial (diminuição do volume dos lábios superiores) (Swift et al., 2021; Moroz et al., 2023).

São observadas alterações ósseas na região perioral que incluem a diminuição do tamanho da mandíbula, uma redução geral na estrutura óssea e regressão dentoalveolar. A definição da **linha da mandíbula** diminui à medida que a gordura na região submentoniana se torna mais proeminente com o avanço da idade, e o ângulo cervicomentoniano, aumenta. A recessão da mandíbula é a principal mudança óssea que contribui para a perda de definição na linha da mandíbula. Essas mudanças resultam numa transformação da base estrutural da mandíbula, passando de uma forma em "L" para uma configuração mais estreita e inclinada em forma de "I", como ilustrado na figura 10 (Swift et al., 2021; Moroz et al., 2023).

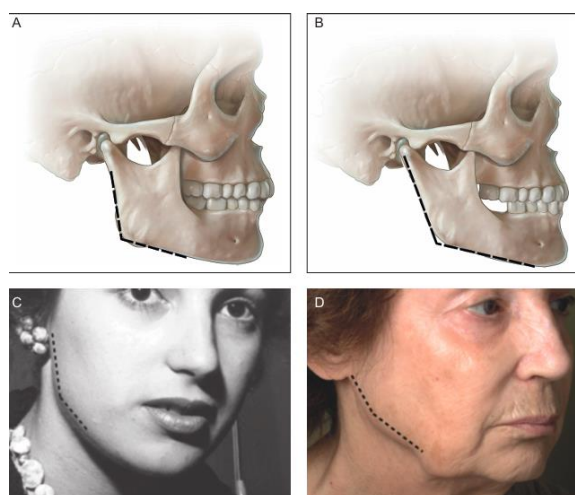


Figura 10: Remodelação óssea na linha da mandíbula com o envelhecimento (Adaptado de Swift et al., 2021).

Além disso, é possível observar outros sinais marcantes de envelhecimento na região perioral, como o aprofundamento dos sulcos nasogenianos pela perda das almofadas adiposas, a queda das **comissuras labiais** e evidência dos **sulcos labiomentonianos**, também conhecidas como linhas de marionete. À medida que as comissuras labiais se inclinam para as cavidades criadas pela perda de volume na área do mento, os sulcos labiomentonianos tornam-se mais evidentes com o passar do tempo (Swift et al., 2021; Moroz et al., 2023).

As principais manifestações de envelhecimento na zona do **mento** envolvem mudanças na sua forma e projeção. De forma previsível, a mandíbula tende a retroceder em ambos os lados do mento, resultando na formação de sulcos mandibulares anteriores, que são depressões visíveis em ambos os lados da região do queixo. A diminuição da quantidade de gordura nessa região pode contribuir para a flacidez do mento, enquanto a contração repetitiva do músculo mentoniano leva ao aparecimento das rugas conhecidas como "peau d'orange" ou "aspecto de casca de laranja" (Swift et al., 2021; Moroz et al., 2023).

Na figura 11 podemos observar as diferenças supracitadas na face causadas pelo envelhecimento.

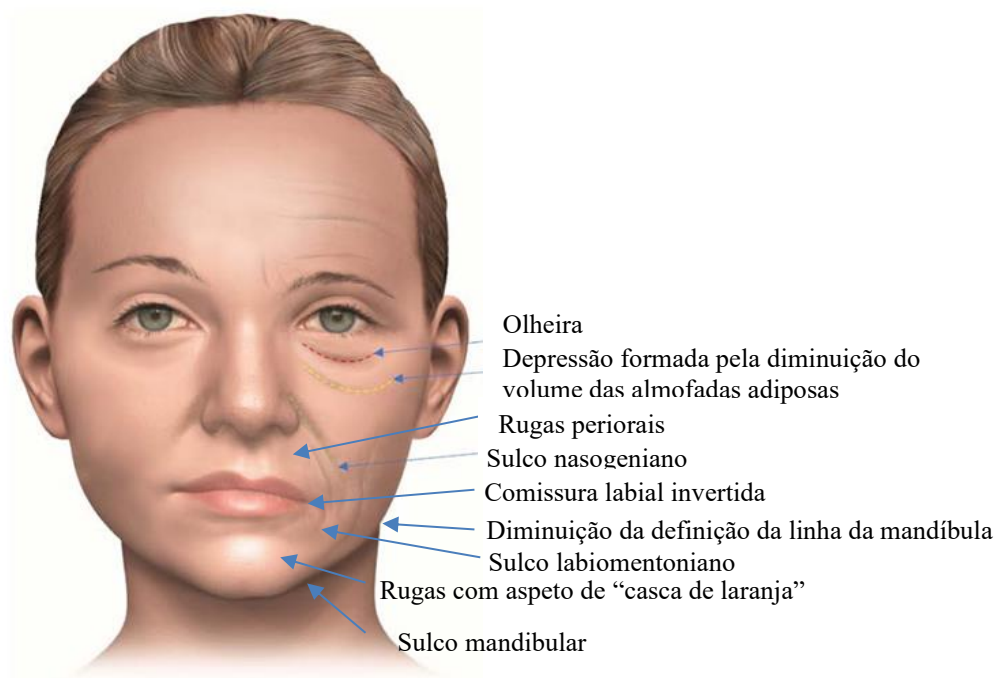


Figura 11: Diferenças na face causadas pelo envelhecimento (Adaptado de Ugradar et al., 2023).

Atualmente a BTX é utilizada em doses menores em vários procedimentos mantendo o intervalo de tempo necessário, de modo a modular em vez de eliminar a atividade muscular, que juntamente com o AH que tem o objetivo de estruturar e volumizar, tornam o resultado o mais natural possível. Esta junção também tem demonstrado grandes habilidades de preenchimento em pacientes com malformações congênitas ou adquiridas (Bukhari et al., 2018; Sundaram et al., 2016).

A figura 12 ilustra as diferentes camadas teciduais da face para os diferentes tipos de aplicação de AH. A aplicação da BTX é sempre intramuscular.

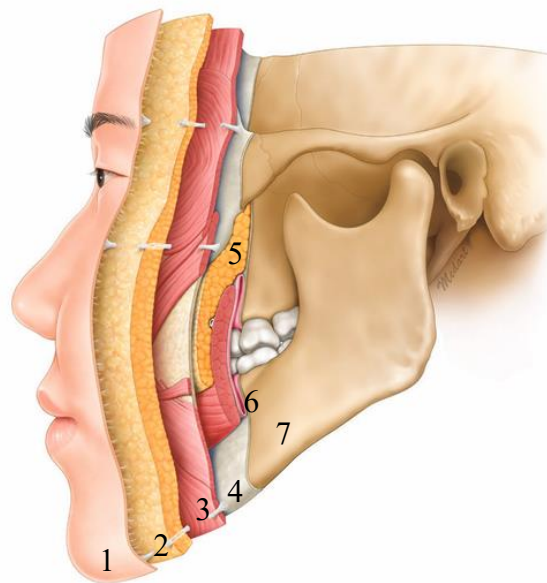


Figura 12: As diferentes camadas teciduais da face variando de superficial a profundo, são as seguintes: 1- Pele (epiderme e derme); 2- Camada subcutânea (gordura superficial); 3- Músculos faciais; 4- SMAS (sistema músculo-aponeurótico superficial); 5- Ligamentos e espaços de retenção (gordura profunda); 6-Perióstio e fásia profunda; 7 – osso (Adaptado de Peng & Peng, 2020).

A tabela 6 apresenta as principais características do AH de acordo com a sua coesividade (A coesividade do gel refere-se à capacidade para manter a forma ou a forma sob tensão, que aumenta com a concentração de AH e com o grau de ligação cruzada (unidades dissacarídicas ligadas a uma molécula de reticulação)), e modo de aplicação em diferentes regiões do terço inferior da face durante os procedimentos estéticos, juntamente com o modo de aplicação da BTX (Vasconcelos et al., 2020; Gutowski, 2016).

Tabela 6: Características do Ácido Hialurónico de acordo com a coesividade e modo de aplicação de AH e BTX em diferentes regiões do terço inferior da face (Adaptado de Vasconcelos et al., 2020; Gutowski, 2016; Souza & Rocha, 2022; Sundaram et al., 2016).

| REGIÃO DE PREENCHIMENTO | COESIVIDADE AH MODO DE APLICAÇÃO | MODO DE APLICAÇÃO BTX (U - UNIDADES) |
|--------------------------------|---|--|
| Linha da mandíbula | <ul style="list-style-type: none">• Coesividade alta• Injeção intradérmica/supra-periostal | |
| Mento | <ul style="list-style-type: none">• Coesividade alta• Injeção supra-periostal | <ul style="list-style-type: none">• 2 a 3U por ponto |
| Região perioral | <ul style="list-style-type: none">• Coesividade baixa a moderada• Injeção intradérmica | <ul style="list-style-type: none">• 0,5U por ponto |
| Lábios | <ul style="list-style-type: none">• Coesividade baixa• Injeção subcutânea | |
| Comissura labial | <ul style="list-style-type: none">• Coesividade alta• Injeção intradérmica | <ul style="list-style-type: none">• 2 a 4U por ponto |
| Sulcos labiomentonianos | <ul style="list-style-type: none">• Coesividade moderada a alta• Injeção intradérmica | <ul style="list-style-type: none">• 2 a 4U por ponto |
| Sulcos nasogenianos | <ul style="list-style-type: none">• Coesividade moderada a alta• Injeção intradérmica | |
| Correção de almofadas adiposas | <ul style="list-style-type: none">• Coesividade alta• Injeção supra-periostal | |
| Platisma | | 6-12U por banda |

As cânulas e agulhas desempenham um papel crucial na aplicação do AH e BTX, sendo fundamental compreender suas respectivas indicações. A sua utilização varia de acordo com a área de aplicação, a profundidade adequada e as técnicas empregadas pelo profissional. As agulhas são frequentemente utilizadas para injeções focais, enquanto as cânulas permitem uma distribuição mais ampla do composto em áreas maiores e somente utilizada pela técnica com AH (Yamasaki et al., 2022).

3.2 Sorriso gengival

O sorriso desempenha um papel fundamental na expressão emocional e é considerado uma das características mais importantes da face. Anatomicamente, o sorriso é o resultado da contração de um grupo de músculos localizados no terço médio e inferior do rosto, que controlam a exposição dos dentes e da gengiva em cerca de 1 a 2 mm. Quando a exposição da gengiva é maior do que 2 mm ao sorrir, é considerado um sorriso gengival (SG), o que pode causar desarmonia estética e desconforto para os pacientes. O diagnóstico do sorriso gengival envolve a categorização do grau de exposição da gengiva, levando em consideração fatores como o crescimento vertical excessivo da maxila, a contração excessiva dos músculos do terço médio do face, a desproporção na largura e comprimento das coroas dentárias, e o comprimento inadequado do lábio superior (Gouveia et al., 2020).

No estudo realizado por Hexsel et al. (2020), foram classificados quatro tipos de sorriso gengival ou exposição excessiva da gengiva:

Anterior:

- Exposição gengival maior do que três milímetros entre os caninos;
- Com envolvimento dos músculos elevadores do lábio superior e da asa do nariz (LLSAN);

Posterior:

- Exposição gengival maior do que três milímetros entre caninos e dentes posteriores;
- Com envolvimento dos músculos zigomático maior (ZMa) e zigomático menor (ZMe);

Misto:

- Exposição gengival maior do que três milímetros na região dos dentes anteriores e posteriores;
- Com envolvimento de ações combinadas dos músculos LLSAN, ZMa e Zme;

Assimétrico:

- Exposição gengival maior do que três milímetros unilateral;
- Com contração assimétrica dos músculos LLSAN, ZMa e Zme.

Os músculos LLSAN e ZMe são os que desempenham o papel mais importante na elevação do lábio superior. Portanto, é necessário que esses músculos sejam afetados pela injeção da BTX. As suas fibras convergem para a mesma área, formando um triângulo nomeado de *Yonsei Point* (Figura 13), o que sugere que o ponto de injeção adequado envolve os três músculos em uma única aplicação. Ao ser injetada em locais específicos, a toxina reduz a contração desses músculos, diminuindo a exposição gengival. A aplicação bilateral de 2 a 5U de BTX tem sido considerada suficiente para esse fim em SG com 3 a 5mm (Lima et al., 2020; Saroya et al., 2021).



Figura 13: *Yonsei Point* (Adaptado de Saroya et al., 2021).

Por outro lado, o AH apresenta outra alternativa para o tratamento do SG. A aplicação de um pequeno bolus de AH no local anatómico localizado a cerca de 1cm lateral à asa do nariz, onde normalmente é recomendada a aplicação da toxina botulínica, atenua a elevação do lábio superior durante o sorriso, inibindo a movimentação da porção profunda do LLSAN comprimindo as suas fibras laterais. Esta abordagem resulta numa redução imediata da exposição gengival, controlando a elevação do lábio superior durante o sorriso (Diaspro et al., 2018).

3.3 Disfunções Temporomandibulares

As disfunções temporomandibulares (DTM) são condições que afetam a articulação temporomandibular (ATM), os músculos da mastigação e estruturas associadas, com interação e influência mútua. As DTM englobam um grupo heterogêneo de patologias com manifestações na área orofacial, cabeça, pescoço e até mesmo em outras estruturas anatómicas distantes. Essas condições surgem de um desequilíbrio no funcionamento e na dinâmica das articulações temporomandibulares, músculos da mastigação, pescoço, dentes, tecidos de suporte dentário e o sistema nervoso central e periférico (Almeida et al., 2016).

Tipicamente, essas condições caracterizam-se por um ou mais dos seguintes sinais e sintomas: dor orofacial em repouso e/ou durante o movimento, fadiga muscular, ruídos articulares, limitações na amplitude de movimento da mandíbula e desvios nos padrões funcionais de abertura e fechamento. Além disso, frequentemente estão associadas a outros sintomas que afetam a região orofacial e cervical, como cefaleias, sintomas relacionados ao ouvido e disfunções cervicais. Outros sinais e sintomas relacionados a esse tipo de disfunção também incluem dores de origem não dentária, sensação de queimadura na boca, vertigens e zumbidos, assim como sintomas referidos em outras estruturas e áreas além da orofacial (membros superiores, pescoço, coluna vertebral, etc.). Artralgias, osteoartrite, osteoartrose e deslocamentos do disco articular da ATM também são frequentemente relatados (Almeida et al., 2016).

Em geral, as DTMs podem ser classificadas em dois tipos: DTMs com envolvimento muscular e DTMs com envolvimento articular. A DTM com envolvimento muscular está relacionada à dor causada por músculos da mastigação com hiperatividade, levando a uma mioosite crônica. Por outro lado, a DTM com envolvimento articular está associada a problemas na articulação temporomandibular em si, resultando em dor ao nível da articulação (Di Francesco et al., 2022).

Segundo Béret et al. (2023), existe uma variedade de opções de tratamento, tanto invasivas como não invasivas de preferência, para as DTMs, dependendo da sua origem. Os tratamentos não invasivos propostos incluem exercícios de relaxamento, utilização de goteiras oclusais para reduzir hábitos parafuncionais, administração de medicamentos

como AINEs, antidepressivos ou corticosteróides, acupuntura, diversas formas de fisioterapia e terapia com injetáveis com ácido hialurónico ou toxina botulínica.

A utilização da toxina botulínica BTX em DTMs crónicas é considerada segura e bem tolerada. O seu efeito nos músculos manifesta-se nos primeiros dias após a aplicação e pode perdurar por até seis meses. No entanto, a partir do terceiro mês, a ação da BTX começa a perder efeito. Essa abordagem terapêutica deve ser combinada com sessões de fisioterapia e apresenta vantagens em relação ao uso frequente de analgésicos e corticosteróides, os quais podem acarretar efeitos colaterais sistémicos, sem proporcionar alívio duradouro e, conseqüentemente, resultados insatisfatórios a longo prazo.

A BTX é utilizada no controlo da dor miofascial e em casos de disfunção articular, como o deslocamento do disco. Nessas situações, são realizadas aplicações direcionadas ao músculo pterigoideu lateral (Plata, 2023; Rezazadeh et al., 2022).

A figura 14 mostra duas técnicas para a aplicação de BTX no músculo pterigoideu lateral, de forma intra-oral e extra-oral. A abordagem intra-oral tem se revelado mais segura, uma vez que reduz a ansiedade do paciente devido à semelhança com as injeções intra-orais comumente realizadas durante tratamentos dentários de rotina, além disso essa abordagem ajuda a minimizar o risco de danos à artéria maxilar (Casatuto et al., 2021). São normalmente aplicadas 7,5 a 10 U de BTX bilateralmente (Saroya et al., 2021).

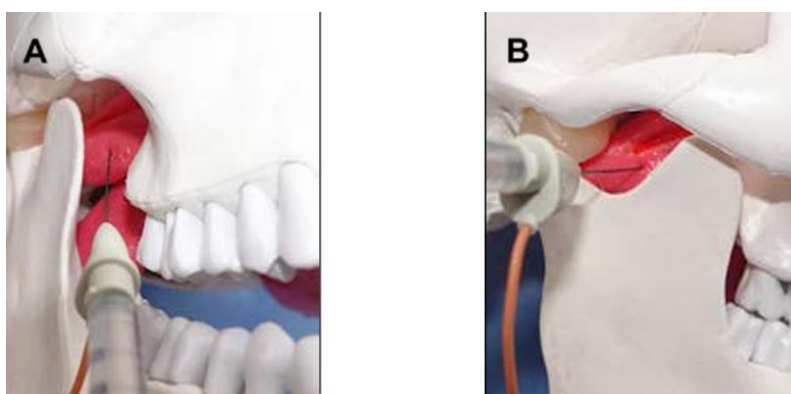


Figura 14: Técnicas de aplicação de BTX no músculo pterigoideu lateral. A- Técnica intra-oral, B- Técnica extra-oral (Adaptado de Yoshida, 2018).

Na presença de dor miofascial resultante de hábitos parafuncionais, como bruxismo, stress ou hiperatividade dos músculos mastigatórios, a aplicação de toxina botulínica também oferece benefícios significativos. Além de reduzir o stress muscular, a BTX controla a força da intensidade da contração dos músculos mastigatórios e protege as estruturas orofaciais de forças excessivas como é o caso da hipertrofia do músculo masséter que além de causar dor, também desempenha um papel significativo no contorno facial e pode causar alterações estéticas indesejadas na face (Lima et al., 2020).

Neste caso, a toxina é principalmente direcionada para os músculos temporal e masséter. No músculo temporal, são administradas cerca de 40 U distribuídas por 4 pontos bilateralmente, enquanto no músculo masséter são aplicadas cerca de 50 U distribuídas em 3 pontos bilateralmente (Vasconcelos et al., 2017). A figura 15 ilustra a localização dos pontos de aplicação no músculo temporal e masséter.

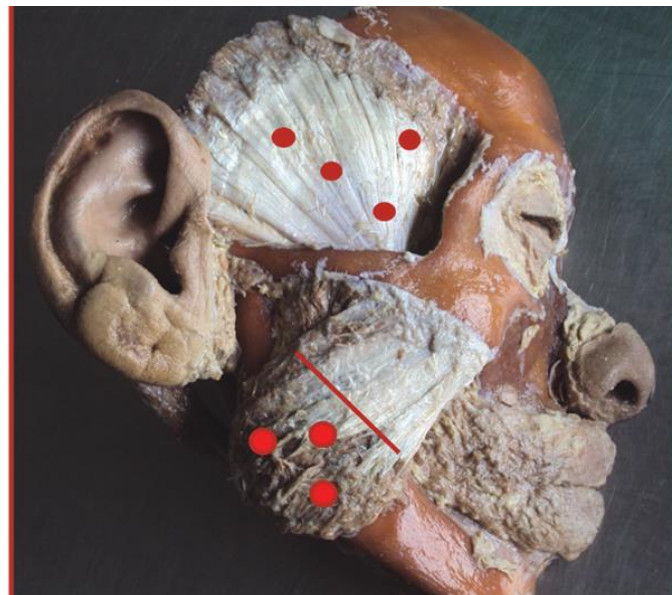


Figura 15: Pontos de aplicação de BTX no músculo temporal e masséter (Adaptado de Vasconcelos et al., 2017).

O AH é também cada vez mais utilizado no tratamento das DTMs a nível da ATM. Como referenciado anteriormente, grande parte do líquido sinovial é composto por AH, que é essencial para o funcionamento e lubrificação das articulações.

Quando ocorrem disfunções degenerativas ou inflamatórias na ATM, há uma redução nos níveis do líquido sinovial. Essa diminuição na lubrificação é um dos principais fatores que contribuem para a disfunção da articulação. No entanto, o uso de injeções intra-

articulares de AH pode ser uma abordagem eficaz para essas alterações inflamatórias e degenerativas, visando diminuir ou eliminar a dor.

Além do alívio dos sintomas dolorosos, a viscosuplementação com hialuronato de sódio melhora a lubrificação das ATMs, o que resulta na melhoria da função mandibular e na absorção de impactos. Essa opção terapêutica também possui a vantagem de estimular a produção natural de hialuronato de sódio pelas células sinoviais. Foi comprovado após diversos estudos que as infiltrações com HS são um método seguro e eficaz no tratamento de condições crônicas como o deslocamento do disco com ou sem redução, osteoartrite e doença articular degenerativa. Nos casos de deslocamento do disco, o AH pode auxiliar na estabilização do disco, ajudando-o a retornar à sua posição adequada. Na presença de osteoartrite, osteoartrose e doença articular degenerativa, o AH atua como um lubrificante adicional, reduzindo o atrito e o impacto nas superfícies articulares desgastadas. É importante ressaltar que o uso de infiltrações de AH deve ser realizado por profissionais de saúde qualificados e devidamente treinados. Cada caso deve ser avaliado individualmente para determinar a adequação dessa terapia e a necessidade de repetição das infiltrações ao longo do tempo (Grossmann et al., 2013; Morais & Sousa, 2022; Cipriano et al., 2021).

A viscosuplementação é realizada por meio de injeção intra-articular de HS no espaço articular superior e algumas vezes em ambos os espaços, e a sua eficácia depende do peso molecular da substância utilizada. As moléculas com alto peso molecular têm a capacidade de restaurar as propriedades naturais de viscosidade e elasticidade do líquido sinovial, além de reduzir a inflamação sinovial. No entanto, existe uma dificuldade em fazer com que essas moléculas alcancem o meio intra-articular (Grossmann et al., 2013; Morais & Sousa, 2022).

A passagem adequada das moléculas de alto peso molecular para o espaço intra-articular pode ser um desafio devido à barreira física e à complexidade da articulação. Para contornar essa dificuldade, existem melhores resultados nas infiltrações de ácido hialurónico alternando os pesos moleculares. Existem vários protocolos para o uso de AH no tratamento das DTM. No entanto, os mais recomendados geralmente envolvem infiltrações intra-articulares semanais de 1 a 2 mL de AH, repetidas por um período de três a cinco semanas consecutivas alternando o peso molecular de baixo a médio, mostrando a sua eficácia em até 4 semanas, alcançando sua máxima efetividade em 2 meses, mas mantendo um efeito residual detetável até 6 meses. Esses protocolos têm

como objetivo fornecer uma quantidade adequada de AH diretamente na ATM afetada. A frequência semanal das infiltrações permite uma administração consistente e contínua do AH, permitindo que suas propriedades viscoelásticas e lubrificantes atuem na articulação ao longo do tempo (Grossmann et al., 2013; Morais & Sousa, 2022; Cipriano et al., 2021; Plata, 2023).

Apesar do aumento da utilização da viscosuplementação como forma de tratamento para DTMs, ainda não há um protocolo de aplicação bem estabelecido. Embora a maioria dos estudos sugira que a injeção intra-articular de AH em pacientes com DTM melhore os sinais e sintomas relatados, são necessários mais estudos de alta qualidade para apoiar o uso de AH em pacientes com DTM e fornecer conclusões mais sólidas em relação ao efeito terapêutico dessa substância. Dessa forma, é fundamental a orientação e o acompanhamento de profissionais de saúde qualificados no tratamento das DTM, levando em consideração as características individuais de cada paciente. À medida que mais pesquisas são realizadas, espera-se que o conhecimento sobre o uso de AH na terapia de DTM seja aprimorado e permita uma abordagem mais personalizada e baseada em evidências para o tratamento dessas condições (Grossmann et al., 2013; Fonseca et al., 2018).

Em suma, o tratamento da DTM com AH é eficaz e visa:

- Manter as propriedades adequadas de viscosidade do líquido sinovial, permitindo um amortecimento eficaz durante os movimentos da mandíbula;
- Lubrificar e reduzir o atrito entre as superfícies articulares, facilitando os movimentos mandibulares suaves e diminuir o desgaste das estruturas articulares;
- Estabilizar os componentes articulares da ATM ajudando a manter sua posição adequada e prevenindo o deslocamento ou movimentos irregulares;
- Regular a nutrição da cartilagem articular, fornecendo um ambiente favorável para a saúde e a regeneração da cartilagem na ATM;
- Atenuar a inflamação local reduzindo a dor associada à mesma.

Essas funções do AH contribuem para melhorar a função e aliviar os sintomas nas disfunções da ATM, proporcionando uma melhoria na qualidade de vida dos pacientes afetados (Grossmann et al., 2013; Morais & Sousa, 2022; Cipriano et al., 2021).

3.4 Black spaces ou triângulos negros

A estética do sorriso é crucial para as relações interpessoais e desempenha um papel importante na autoestima dos pacientes. Para alcançar um sorriso harmonioso e estético, é necessário levar em consideração a cor, forma e posição dos dentes, bem como o tecido gengival. Na gengiva, a papila interdentária desempenha um papel fundamental, sendo uma pequena área visível entre os dentes, cor rosa, de consistência firme e forma triangular. Além de contribuir para a estética do sorriso, as papilas interdentais são importantes para prevenir a impaction alimentar entre os dentes e não prejudicar a fala. A recessão gengival interdentária, também conhecida como "triângulos negros", pode ocorrer devido a vários fatores, como idade do paciente, presença de doença periodontal, movimentação ortodôntica, forma da coroa do dente, angulação radicular, trauma de escovagem, restauração com contornos exagerados e contacto interproximal. O tratamento dos triângulos negros representa um desafio na medicina dentária contemporânea e pode envolver métodos cirúrgicos ou não cirúrgicos. No entanto, as opções cirúrgicas nem sempre apresentam resultados previsíveis e satisfatórios devido ao facto das papilas interdentais serem estreitas, o que dificulta o acesso e reduz o fluxo sanguíneo na região. Dadas essas limitações, os pesquisadores têm procurado alternativas para o tratamento da deficiência das papilas interdentárias. Um dos métodos não cirúrgicos que tem sido explorado é o preenchimento da papila interdentária com AH (Ficho et al., 2021; Sharma et al., 2023; Tanwar & Hungund, 2016).

Segundo Alhabashneh et al. (2021), a gengiva é composta por gengiva marginal livre, gengiva aderida e papila interdentária. A capacidade de regeneração da papila é bastante limitada em comparação com as outras partes da gengiva, uma vez que tem propriedades celulares e moleculares diferentes.

Tendo em consideração três pontos de referência: ponto de contacto; extensão interproximal da junção amelo-cementária (JAC); extensão apical da JAC na zona vestibular; A figura 16 segundo Tanwar & Hungund (2016) e Kapoor & Bhardwaj (2022), ilustra a perda da papila interdentária que pode ser classificada em quatro classes distintas:

- Normal: a papila interdentária preenche por completo o espaço interproximal;
- Classe I: A ponta da papila interdentária regrediu e já não ocupa o espaço interproximal até ao ponto de contacto;

- Classe II: a papila interdentária ocupa o espaço entre a zona interproximal da JAC e a extensão apical da JAC na zona vestibular;
- Classe III: a papila interdentária encontra-se na extensão apical da JAC na zona vestibular ou acima desta.

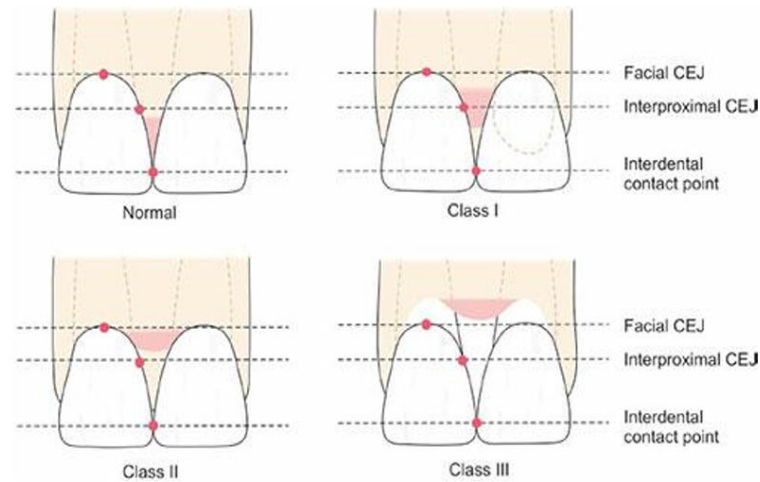


Figura 16: Classificação da perda da papila interdentária (Adaptado de Kapoor & Bhardwaj, 2022).

A aplicação do AH na regeneração da papila interdentária não é padronizada, sendo que o método que Alhabashneh et al. (2021) adotou na avaliação da terapia para a perda da papila interdentária em 21 pacientes foi:

- 1ª semana: Fotografar e medir com uma sonda periodontal o triângulo negro formado pela perda da papila interdentária; Remoção de tártaro supra e subgingival;
- 4ª semana: Foram injetados 0,2ml de AH na papila afetada, em um ângulo de 45 graus com o bisel em direção ao osso;
- 7ª semana: Repetição das injeções 21 dias após a primeira injeção;
- 16ª semana: Após 3 meses notou-se redução dos *black spaces*;
- 28ª semana: Após 6 meses houve nova redução dos *black spaces*, no entanto foi menor que a anterior.

Após o *follow-up* de 3 e 6 meses, concluíram que houve resultados positivos na redução dos triângulos negros, sendo que foi maior nível maxilar do que mandibular.

Ficho et al. (2021), realizaram um estudo para avaliar a estabilidade da aplicação de AH na papila interdentária. Na técnica de aplicação utilizada a agulha foi inserida em ângulo de 90 graus em relação à crista óssea, a uma distância de 2 a 3 mm da ponta coronal das papilas afetadas. Foi administrada uma quantidade inferior a 0,2 ml de AH. Alternativamente a agulha foi posicionada em um ângulo de 45 graus em relação à crista óssea e administrada uma quantidade inferior a 0,02 ml de AH.

Neste estudo demonstraram que houve um aumento da taxa de reconstrução da papila e diminuição dos triângulos negros no período de 6 meses (figura 17). A nível de estabilidade, as papilas que foram completamente reconstruídas mostraram ser mais estáveis, já as que foram parcialmente reconstruídas não apresentaram de todo estabilidade durante o período de avaliação de 6 meses, sendo que as papilas de classes mais altas são mais difíceis de reconstruir.



Figura 17: Ilustração da diminuição dos triângulos negros após injeção de AH. A- antes de iniciar o tratamento; B- Injeção de AH; C- Após o tratamento com AH (Adaptado de Ficho et al., 2021).

Após vários estudos, diversos autores como Sharma et al. (2023), Ficho et al. (2021), Alhabashneh et al. (2021), Kapoor & Bhardwaj (2022) entre outros, relataram que a injeção de AH obteve bons resultados na reconstrução da papila interdentária reduzindo o espaço dos triângulos negros, no entanto é necessário padronizar a técnica de aplicação e aumentar a evidência científica sobre a estabilidade do preenchimento da papila interdentária com AH através de ensaios clínicos.

Sharma et al. (2023), relatou também que não houve qualquer mudança a nível de tratamento dos triângulos negros com BTX, invalidando os estudos feitos anteriormente que afirmavam que a BTX preenche a papila e é uma forma minimamente invasiva de criar contornos gengivais adequados.

CUIDADOS A TER PRÉ E PÓS TRATAMENTO

O médico dentista deve seguir algumas normas e recomendações para que possa realizar um tratamento adequado e seguro.

Dall'Magro et al. (2015) e Farolch-Prats & Nome-Chamorro (2019), sugerem que antes do tratamento o médico dentista deve:

- Efetuar uma anamnese adequada ao paciente, incluindo registo fotográfico;
- Esclarecer o termo de consentimento informado;
- Higienização correta da face;
- Demarcação da face;
- Anestesiocar e aplicar o produto.

Após o tratamento, Dall'Magro et al. (2015), recomendam que o paciente:

- Mantenha a cabeça elevada por 4 horas;
- Não comprima ou esfregue a região;
- Não realize atividades físicas por 24 horas;
- Deve evitar a exposição solar, outras fontes de calor e aplicar protetor solar (Silva Neto et al., 2019);
- No caso da aplicação de BTX, o paciente deve ser alertado que só após cerca de 12 semanas pode ser feita nova aplicação. A duração média do tratamento ronda os 4 a 6 meses. Porém o paciente deve ter em conta que a atividade muscular, devido a expressões faciais ou exercício físico, exposição solar e medicação como AINES têm influência na duração da BTX no corpo, por isso devem ser alertados aquando da aplicação do produto (Souto et al., 2022; Ramos et al., 2022);
- No caso da aplicação de AH, a duração média do tratamento ronda os 6 a 12 meses; se necessário, o paciente deve recorrer ao MD para massagear o local (Ferreira & Capobianco, 2016; Almeida & Sampaio, 2015).
- Deve retornar para uma reavaliação do procedimento no período de 15 dias.

CONCLUSÃO

A utilização dos injetáveis combinados de ácido hialurónico e toxina botulínica nos tratamentos tanto estéticos como terapêuticos em medicina dentária, tem se mostrado promissora proporcionando resultados satisfatórios.

A administração de toxina botulínica é amplamente reconhecida pela sua capacidade de redução de linhas de expressão e rugas, atenuação de dor e redução da hiperfunção do músculo através do relaxamento muscular. Quando combinada com o ácido hialurónico potencia o resultado da harmonização facial, uma vez que um preenchedor dérmico tem a capacidade de restaurar o volume perdido, aperfeiçoar os contornos faciais e corrigir assimetrias, criando uma aparência mais jovem e harmoniosa combatendo os sinais de envelhecimento.

O facto de as técnicas utilizadas serem minimamente invasivas, apresentarem resultados satisfatórios num curto espaço de tempo e poderem ser realizadas em ambiente de consultório, tornam-se mais apelativas para os pacientes.

É importante ressaltar que este tipo de procedimentos requer uma anamnese e planeamento minucioso, acompanhamento do caso após realizar o procedimento, um profundo conhecimento da anatomia facial, dos produtos utilizados e das técnicas de aplicação, uma vez que a habilidade técnica do profissional para executar este tipo de tratamentos é crucial para a obtenção de resultados que atendem às expectativas do paciente e para minimizar o risco de possíveis complicações.

Todas as zonas abordadas do terço inferior da face obtiveram bons resultados na utilização desta técnica combinada para os vários tipos de problemas abordados tanto estéticos como terapêuticos, apenas com exceção do tratamento dos triângulos negros com toxina botulínica que não apresentou eficácia no tratamento.

Embora a literatura sugira resultados positivos na utilização desta abordagem terapêutica, é necessário ressaltar a importância de realizar estudos clínicos adicionais, com amostras maiores e com um seguimento a longo prazo, com o intuito de obter uma avaliação mais abrangente da eficácia, segurança e estabilidade das técnicas utilizadas, aprofundando o conhecimento científico nesta área.

BIBLIOGRAFIA

- Al-Ghamdi, A. S., Alghanemy, N., Joharji, H., Al-Qahtani, D., & Alghamdi, H. (2015). Botulinum toxin: Non cosmetic and off-label dermatological uses. *Journal of Dermatology & Dermatologic Surgery*, *19*(1), 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.jdds.2014.06.002>
- 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), 1–7. <https://doi.org/10.1111/jerd.12680>
- Almeida, A. M., Fonseca, J., & Félix, S. (2016). *Dor Orofacial E Disfunções Temporomandibulares: Tratamento farmacológico*.
- Almeida, A. R. T., Sampaio, G. Â. de A., & Queiroz, N. P. L. (2015). Ácido hialurônico no rejuvenescimento do terço superior da face: Revisão e atualização. Parte 1. *Surgical and Cosmetic Dermatology*, *8*(2), 148–153. <https://doi.org/10.5935/scd1984-8773.20179201>
- Archana, M. S. (2016). Toxin yet not toxic: Botulinum toxin in dentistry. *Saudi Dental Journal*, *28*(2), 63–69. <https://doi.org/10.1016/j.sdentj.2015.08.002>
- Arora, G. (2021). Botulinum toxin – Know the product before injecting. *Cosmoderma*, *1*(56), 1-6. https://doi.org/10.25259/csdm_57_2021
- Barbosa, C. M. R., Barbosa, J. R. de A., de Oliveira, D. C. R. S. (2017). Uso da Toxina Botulínica-A na Odontologia. *Full Dentistry in Science*, *8*(30), 12–13. <https://doi.org/10.24077/2017;831-910>

- Béret, M., Barry, F., Garcia-Fernandez, M. J., Chijcheapaza-Flores, H., Blanchemain, N., Chai, F., & Nicot, R. (2023). Efficacy of Intra-Articular Injection of Botulinum Toxin Type A (IncobotulinumtoxinA) in Temporomandibular Joint Osteoarthritis: A Three-Arm Controlled Trial in Rats. *Toxins*, *15*(4). <https://doi.org/10.3390/toxins15040261>
- Bernardes, I. N., Coli, B. A., Machado, M. G., Ozolins, B. C., Silvério, F. R., Vilela, C. A., Assis, I. B., & Pereira, L. (2018). Preenchimento Com Ácido Hialurônico- Revisão De Literatura. *Revista Saúde Em Foco*, *1*(10), 603–612.
- Braga, J. B., Santos, C. C., Costa, F. D., & Alves, T. V. G. (2022). Uso do ácido hialurônico em procedimentos de harmonização facial pelo farmacêutico-esteta: uma revisão integrativa. *Research, Society and Development*, *11*(4), Artigo e5111426949. <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i4.26949>
- Brito, A. D. S., Borges, D., & Barbosa, M. (2020). A utilização de toxina botulínica tipo A para alcançar a estética facial. *Revista Terra e Cultura: Cadernos de Ensino e Pesquisa*, *36*(71), 40–50.
- Bukhari, S. N. A., Roswandi, N. L., Waqas, M., Habib, H., Hussain, F., Khan, S., Sohail, M., Ramli, N. A., Thu, H. E., & Hussain, Z. (2018). Hyaluronic acid, a promising skin rejuvenating biomedicine: A review of recent updates and pre-clinical and clinical investigations on cosmetic and nutricosmetic effects. *International Journal of Biological Macromolecules*, *120*, 1682–1695. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.09.188>
- Büyükaşar, K. (2020). Pharmacology of botulinum toxins: From poison to remedy. *Duzce Medical Journal*, *22*(2), 71–78. <https://doi.org/10.18678/dtfd.777234>
- Car, H., Bogucki, A., Bonikowski, M., Dec-Ćwiek, M., Drużdż, A., Kozirowski, D., Rudzińska-Bar, M., Sarzyńska-Długosz, I., & Sławek, J. (2021). Botulinum toxin type-A preparations are not the same medications — Basic science (Part 1). *Neurologia i Neurochirurgia Polska*, *55*(2), 133–140. <https://doi.org/10.5603/PJNNS.A2021.0027>

- Casale, M., Moffa, A., Vella, P., Sabatino, L., Capuano, F., Salvinelli, B., Lopez, M. A., Carinci, F., & Salvinelli, F. (2016). Hyaluronic acid: Perspectives in dentistry. A systematic review. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 29(4), 572–582. <https://doi.org/10.1177/0394632016652906>
- Casatuto, T., Gosselin, M., Lerhe, B., Vandersteen, C., Ehrmann, E., & Savoldelli, C. (2021). In-house tooth-supported guide for the injection of botulinum toxin into the lateral pterygoid muscle using Blue Sky Plan software: A technical note. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*, 122(4), 77-80. <https://doi.org/10.1016/j.jormas.2021.05.015>
- Castaño-Joaqui, O. G., Muñoz-Guerra, M. F., Campo, J., Martínez-Bernardini, G., & Cano, J. (2017). Estado actual de la viscosuplementación con ácido hialurónico en el tratamiento de los trastornos temporomandibulares: revisión sistemática. *Revista Espanola de Cirugia Oral y Maxilofacial*, 39(4), 213–220. <https://doi.org/10.1016/j.maxilo.2016.11.002>
- Cavalcanti, A. N., Azevedo, J. F., & Mathias, P. (2017). harmonização orofacial a odontologia alem do sorriso. *Revista Bahiana de Odontologia*, 8(2), 28–29. <https://doi.org/10.1111/joor.12282>
- Cipriano, M. S., Cristina, C., Barbosa, N., Ferreira, I., Christovam, O., & Jorge, M. D. (2021). Viscosuplementação De Atm Nos Tratamentos De Dtm : Revisão De Literatura. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research*, 36(3), 44–48.
- Corrêa, E. N. M., Fernandes, D. B., & Grisólia, D. P. A. (2022). Mecanismo De Ação, Benefícios E Intercorrências No Tratamento Facial Com Ácido Hialurônico – Uma Revisão Da Literatura. *Revista Amazônica de Ciências Farmacêuticas*, 2(2), 64–73. <https://doi.org/10.17648/2675-5572.racf.v2n2.5>
- Cui, Y., Wang, F., Voorhees, J. J., & Fisher, G. J. (2021). Rejuvenation of Aged Human Skin by Injection of Cross-linked Hyaluronic Acid. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 147(1S-2), 43S-49S. <https://doi.org/10.1097/PRS.00000000000007620>

- Dahiya, P., & Kamal, R. (2013). Hyaluronic acid: A boon in periodontal therapy. *North American Journal of Medical Sciences*, 5(5), 309–315. <https://doi.org/10.4103/1947-2714.112473>
- Dall’Magro, A. K., Calza, S. C., Lauxen, J., Santos, R. Dos, Valcanaia, T. D. C., & Dall’Magro, E. (2015). Tratamento do sorriso gengival com toxina botulínica tipo A: relato de caso. *Revista Da Faculdade de Odontologia - UPF*, 20(1), 81–87. <https://doi.org/10.5335/rfo.v20i1.3790>
- Dashtipour, K., & Spanel, P. (2020). Types of Toxins in Commercial Use, Their Similarities and Differences. *Botulinum Toxin Treatment in Surgery, Dentistry, and Veterinary Medicine*. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-50691-9>
- 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*, 38(2), 116–123. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1741560>
- Di Francesco, F., Lanza, A., Di Blasio, M., Vaienti, B., Cafferata, E. A., Cervino, G., Ciccì, M., & Minervini, G. (2022). Application of Botulinum Toxin in Temporomandibular Disorders: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials (RCTs). *Applied Sciences*, 12(23), 1-10. <https://doi.org/10.3390/app122312409>
- Diaspro, A., Cavallini, M., Sito, G., & Patrizia, P. (2018). Gummy Smile Treatment: Proposal for a Novel Corrective Technique and a Review of the Literature. *Aest*, 38(12), 1330–1338. <https://doi.org/10.1093/asj/sjy220>
- Fallacara, A., Baldini, E., Manfredini, S., & Vertuani, S. (2018). Hyaluronic acid in the third millennium. *Polymers*, 10(7), 1-36. <https://doi.org/10.3390/polym10070701>

- Farolch-Prats, L., & Nome-Chamorro, C. (2019). Facial Contouring by Using Dermal Fillers and Botulinum Toxin A: A Practical Approach. *Aesthetic Plastic Surgery*, 43, 793–802. <https://doi.org/10.1007/s00266-019-01361-1>
- Ferreira, N. R., & Capobianco, M. P. (2016). Uso do Ácido Hialurônico na prevenção do envelhecimento facial. *Revista Científica UNILAGO*, 1(1), 1–10. <http://www.unilago.edu.br/revista/edicaoatual/Sumario/2016/downloads/33.pdf>
- 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. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*, 33(3), 1–8. <https://doi.org/10.1111/jerd.12694>
- Fonseca, R. M. D. F. B., Januzzi, E., Ferreira, L. A., Grossmann, E., Carvalho, A. C. P., Oliveira, P. G. De, Vieira, É. L. M., Teixeira, A. L., & Almeida-Leite, C. M. (2018). Effectiveness of Sequential Viscosupplementation in Temporomandibular Joint Internal Derangements and Symptomatology: A Case Series. *Pain Research and Management*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/5392538>
- França, K., Kumar, A., Fioranelli, M., Lotti, T., Tirant, M., & Roccia, M. G. (2017). The history of Botulinum toxin: from poison to beauty. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 167, 46–48. <https://doi.org/10.1007/s10354-017-0553-7>
- Freitas, H. C. D. de, & Oliveira, K. T. P. de. (2021). Uso da toxina botulínica na estética facial: benefícios e complicações. *Medicus*, 3(1), 14–19. <https://doi.org/10.6008/cbpc2674-6484.2021.001.0002>
- Fujita, R., & Hurtado, C. (2019). Aspectos relevantes do uso da toxina botulínica no tratamento estético e seus diversos mecanismos de ação. *Revista Saber Científico*, 8(1), 120–133. <https://doi.org/10.22614/RESC-V8-N1-1069>

- Fundaro, S. P., Salti, G., Malgapo, D. M. H., & Innocenti, S. (2022). The Rheology and Physicochemical Characteristics of Hyaluronic Acid Fillers: Their Clinical Implications. *International Journal of Molecular Sciences*, 23, 1-19. <https://doi.org/10.3390/ijms231810518>
- Garbin, A. J. I., Wakayama, B., Saliba, T. A., & Garbin, C. A. S. (2019). Harmonização orofacial e suas implicações na odontologia. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research-BJSCR*, 27(2), 116–122. <http://www.mastereditora.com.br/bjscr>
- Gouveia, B. N., Ferreira, L. de L. P., & Rocha Sobrinho, H. M. (2020). O uso da toxina botulínica em procedimentos estéticos. *Revista Brasileira Militar De Ciências*, 6(16). <https://doi.org/10.36414/rbmc.v6i16.72>
- Grossmann, E., Januzzi, E., & Iwaki Filho, L. (2013). O uso do hialuronato de sódio no tratamento das disfunções temporomandibulares articulares. *Revista Dor*, 14(4), 301–306. <https://doi.org/10.1590/s1806-00132013000400013>
- Gutowski, K. A. (2016). Hyaluronic Acid Fillers: Science and Clinical Uses. *Clinics in Plastic Surgery*, 43(3), 489–496. <https://doi.org/10.1016/j.cps.2016.03.016>
- Hexsel, D., Dal’Forno, T., Camozzato, F., Valente, I., Soirefmann, M., Silva, A. F., & Siega, C. (2020). Effects of different doses of abobotulinumtoxinA for the treatment of anterior gingival smile. *Archives of Dermatological Research*, 313, 347–355. <https://doi.org/10.1007/s00403-020-02096-9>
- Jabbari, B. (2020). Botulinum Toxin Treatment in Surgery, Dentistry, and Veterinary Medicine. In *Botulinum Toxin Treatment in Surgery, Dentistry, and Veterinary Medicine*. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-50691-9>
- Jankovic, J. (2017). Botulinum toxin: State of the art. *Movement Disorders*, 32(8), 1131–1138. <https://doi.org/10.1002/mds.27072>

- Júnior, W. J. L. de F., Marcos, Â. M. da S., Maranhão, A. R. M., Lira, M. L. G. de O., Mendonça, G. L. de, Travassos, R. M. C., Cardoso, M. S. O., & Milhomens Filho, J. A. (2022). Toxina botulínica e Odontologia: revisão integrativa. *Research, Society and Development*, *11*(11), Artigo e561111134081. <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i11.34081>
- Kapoor, S., & Bhardwaj, A. (2022). Reconstruction of Interdental Papilla in Esthetic Zone using Hyaluronic Acid Gel: A Clinical Prospective Study. *Journal of Pharmaceutical Research International*, *34*(10), 43–58. <https://doi.org/10.9734/jpri/2022/v34i10b35525>
- King, M., Convery, C., & Davies, E. (2018). The use of hyaluronidase in aesthetic practice. *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, *11*(6), 61–68.
- Kumar, R., Dhaliwal, H. P., Kukreja, R. V., & Singh, B. R. (2016). The Botulinum Toxin as a Therapeutic Agent: Molecular Structure and Mechanism of Action in Motor and Sensory Systems. *Seminars in Neurology*, *36*, 10–19. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1571215>
- Lierova, A., Kasparova, J., Filipova, A., Cizkova, J., Pekarova, L., Korecka, L., Mannova, N., Bilkova, Z., & Sinkorova, Z. (2022). Hyaluronic Acid: Known for Almost a Century, but Still in Vogue. *Pharmaceutics*, *14*(4), 1–35. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14040838>
- Lima, L. S. R., Guedes, J. L. de S., & Tuñas, I. T. de C. (2020). Botulinum Toxin in Dentistry: A literature review. *Revista Brasileira de Odontologia*, *77*, 1-8. <https://doi.org/10.18363/rbo.v77.2020.e1798>
- Lopez, M. A., Manzulli, N., D'Angelo, A., Candotto, V., Casale, M., & Lauritano, D. (2017). The use of hyaluronic acid as an adjuvant in the management of peri-implantitis. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, *31*(4), 123–127.

- Maia, I. E. F., & Salvi, J. de O. (2018). O uso do ácido hialurônico na harmonização facial: Uma breve revisão. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research-BJSCR*, 23(2), 135–139.
- Manganaro, N. L., Pereira, J. G. D., & Da Silva, R. H. A. (2022). Complications in orofacial harmonization procedures: A systematic review. *Revista Brasileira de Cirurgia Plástica*, 37(2), 204–217. <https://doi.org/10.5935/2177-1235.2022RBCP0034>
- Menezes, C. G., & Junior, O. M. R. (2022). Toxina botulínica tipo A: ação farmacológica e riscos do uso nos procedimentos estéticos faciais. *Research, Society and Development*, 11(14), Artigo e239111436232. <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i14.36232>
- Molina, B., David, M., Jain, R., Amselem, M., Ruiz-Rodriguez, R., Ma, M. Y., Kerrouche, N., Georgantopoulos, S. P., Radeau, T., & Boineau, D. (2015). Patient Satisfaction and Efficacy of Full-Facial Rejuvenation Using a Combination of Botulinum Toxin Type A and Hyaluronic Acid Filler. *Dermatologic Surgery*, 41, S325–S332. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000000548>
- Morais, M. M. & Sousa, P. A. (2022). A viscosuplementação como opção terapêutica para disfunções temporomandibulares: uma revisão da literatura *Research, Society and Development*, 11(13), 1–8. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i13.35272>
- Moroz, F. V., Suguihara, R. T., & Muknicka, D. P. (2023). Rejuvenescimento perioral minimamente invasivo na HOF. *Research, Society and Development*, 12(5), 1–10, Artigo e25612541847. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v12i5.41847>
- Moura, J. A., Ferraz, L. B. de S., Cavalcante, W. C. P. da S., Martins, J. C. L. de G. D., & Correa, A. K. F. C. C. (2022). Utilização do ácido hialurônico como recurso estético na odontologia: uma revisão de literatura. *Research, Society and Development*, 11(14), 1-7, Artigo e349111430861. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i14.30861> Utilização

- Pan, N. C., Vignoli, J. A., Baldo, C., & Pedrine Colabone Celligoi, M. A. (2013). Ácido Hialurônico: Características, Produção Microbiana E Aplicações Industriais. *BBR - Biochemistry and Biotechnology Reports*, 2(4), 42-58. <https://doi.org/10.5433/2316-5200.2013v2n4p42>
- 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>
- Peng, J. H., & Peng, P. H. L. (2020). HA filler injection and skin quality-literature minireview and injection techniques. *Indian Journal of Plastic Surgery*, 53(2), 198–206. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1715545>
- Philipp-Dormston, W., Bergfeld, D., Sommer, B., Sattler, G., Cotofana, S., Snozzi, P., Wollina, U., Hoffmann, K., Salvastru, C., & Fritz, K. (2017). Consensus statement on prevention and management of adverse effects following rejuvenation procedures with hyaluronic acid based fillers. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 31(7), 1088–1095. <https://doi.org/10.1111/jdv.14295>
- Pirazzini, M., Rossetto, O., Eleopra, R., & Montecucco, C. (2017). Botulinum neurotoxins: Biology, pharmacology, and toxicology. *Pharmacological Reviews*, 69(2), 200–235. <https://doi.org/10.1124/pr.116.012658>
- Plata, O. G. (2023). The use of platelet-rich plasma, hyaluronic acid, and botulinum toxin for the treatment of TMJ disorders. *Journal of Dental Health, Oral Disorders & Therapy*, 14(1), 15–18. <https://doi.org/10.15406/jdhodt.2023.14.00588>
- Ramos, M. L. S., Teixeira, L. de A. C., Bastos, B. T. S. S., Gebara, M. G. O., Silva, M. B. da, & Costa, D. H. (2022). A importância da conscientização sobre o uso da toxina botulínica tanto na atuação terapêutica, como na harmonização orofacial para cirurgias dentistas. *E-Acadêmica*, 3(3), 1-15, Artigo e4433344. <https://doi.org/10.52076/eacad-v3i3.344>

- Rezazadeh, F., Esnaashari, N., Azad, A., & Emad, S. (2022). The effects of botulinum toxin A injection on the lateral pterygoid muscle in patients with a painful temporomandibular joint click: a randomized clinical trial study. *BMC Oral Health*, 22(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12903-022-02220-3>
- Reznik, A. V. (2022). *The Pharmacology of Botulinum Toxin Type A*. <https://doi.org/10.5772/intechopen.101315>
- Rossetto, O., & Pirazzini, M. (2020). Molecular Structure and Mechanisms of Action of Botulinum Neurotoxins. *Botulinum Toxin Treatment in Surgery, Dentistry, and Veterinary Medicine*. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-50691-9>
- 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>
- Selyanin, M. A., Boykov, P. Y., Khabarov, V. N., & Polyak, F. (2015). The History of Hyaluronic Acid Discovery, Foundational Research and Initial Use. *Hyaluronic Acid: preparation, properties, application in biology and medicine*, 1–8. <https://doi.org/10.1002/9781118695920.ch1>
- Sharma, M., SHarma, P., Chauhan, M. S., & Sethi, L. (2023). A Glimmer of Hope, The Non-Surgical Wand For The Aesthetic Correction Of Black Triangles - A Case Series. *Journal Ijar*, 11(3), 278–282. <https://doi.org/10.21474/IJAR01/16420>
- Silva, L. M. F. da, Barros, P. M. de, Barioni, E. D., Constantino, E., Hanai-Yoshida, V. M., & Oliveira, R. T. D. de. (2022). Complicações com o uso do ácido hialurônico na harmonização facial. *Research, Society and Development*, 11(5), 1-13, e23111528052. <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i5.28052>
- Silva, J. (2021). Toxina botulínica : vantagens e intercorrências na odontologia. *Journal Multidisciplin Dent*, 10(3), 44–49.

- Silva Neto, J. M. de A., Silva, J. L. V. da, Mendonça, A. J. P. C. De, Duarte, I. K. F., & Tenório Neto, J. F. (2019). O uso do ácido hialurônico na harmonização facial: Uma revisão de literatura. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 32, Artigo e1269. <https://doi.org/10.25248/reas.e1269.2019>
- Souto, A. M., Pereira, T. M., & Oliveira, P. R. dos R. (2022). Evidência da Toxina Botulínica tipo A no tratamento do sorriso gengival: uma revisão de literatura. *Research, Society and Development*, 11(14), Artigo e372111436492. <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i14.36492>
- Souza, A. N. de, & Rocha, G. A. (2022). Uso da toxina botulínica tipo a na estética e terapêutica: aplicabilidade, fisiopatologia e efeitos adversos decorrentes desta substância. *Medicus*, 4(1), 22–34. <https://doi.org/10.6008/cbpc2674-6484.2022.001.0003>
- Sriphadungporn, C., & Chamnannidiadha, N. (2017). Perception of smile esthetics by laypeople of different ages. *Progress in Orthodontics*, 18(8). <https://doi.org/10.1186/s40510-017-0162-4>
- Sudha, P. N., & Rose, M. H. (2014). Beneficial effects of hyaluronic acid. In *Advances in Food and Nutrition Research* (1st ed., Vol. 72). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800269-8.00009-9>
- Sundaram, H., Liew, S., Signorini, M., Vieira Braz, A., Fagien, S., Swift, A., De Boulle, K. L., Raspaldo, H., Trindade De Almeida, A. R., & Monheit, G. (2016). Global Aesthetics Consensus: Hyaluronic Acid Fillers and Botulinum Toxin Type A-Recommendations for Combined Treatment and Optimizing Outcomes in Diverse Patient Populations. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 137(5), 1410–1423. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000002119>
- Surek, C. C. (2019). Facial Anatomy for Filler Injection: The Superficial Musculoaponeurotic System (SMAS) Is Not Just for Facelifting. *Clinics in Plastic Surgery*, 46(4), 603–612. <https://doi.org/10.1016/j.cps.2019.06.007>

- Swift, A., Liew, S., Weinkle, S., Garcia, J. K., & Silberberg, M. B. (2021). The Facial Aging Process from the “inside Out.” *Aesthetic Surgery Journal*, 41(10), 1107–1119. <https://doi.org/10.1093/asj/sjaa339>
- 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>
- Trinh, L. N., & Gupta, A. (2021). Hyaluronic Acid Fillers for Midface Augmentation : A Systematic Review. *Facial Plastic Surgery*, 37(5), 576-584. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1724122>
- Ugradar, S., Kim, J. S., & Massry, G. (2023). A Review of Midface Aging. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery*, 39(2), 123–131. <https://doi.org/10.1097/IOP.0000000000002282>
- Vasconcelos, A. F. de M., Filho, G. C. de S., Cavalcante, A. B., & Vasconcelos, B. C. do E. (2017). Toxina botulínica nos músculos masseter e temporal: considerações farmacológicas, anatômicas e clínicas. *Brazilian Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 16(2), 50–54.
- Vasconcelos, S. C. B., Nascente, F. M., Souza, C. M. D. de, & Rocha Sobrinho, H. M. da. (2020). O Uso Do Ácido Hialurônico No Rejuvenescimento Facial. *Revista Brasileira Militar de Ciências*, 6(14), 8-15. <https://doi.org/10.36414/rbmc.v6i14.28>
- Vidič, M., & Bartenjev, I. (2018). An adverse reaction after hyaluronic acid filler application: A case report. *Acta Dermatovenerologica Alpina, Pannonica et Adriatica*, 27(3), 165–167. <https://doi.org/10.15570/actaapa.2018.35>
- Whitcup, S. M. (2019). The History of Botulinum Toxins in Medicine: A Thousand Year Journey. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 263, 3–10. https://doi.org/10.1007/164_2019_271

- Wongprasert, P., Dreiss, C. A., & Murray, G. (2022). Evaluating hyaluronic acid dermal fillers: A critique of current characterization methods. *Dermatologic Therapy*, 35(6), 1–9. <https://doi.org/10.1111/dth.15453>
- Yamasaki, M. Y., da Silva, A. M., de Lima, M. F., Fagundes, A. C. da G., & Tognetti, V. M. (2022). o uso racional da toxina botulinica e do acido hialuronico. *RECISATEC - Revista Científica Saúde e Tecnologia*, 2(12), 1–12. <https://doi.org/https://doi.org/10.53612/recisatec.v2i12.221>
- Yoshida, K. (2018). Botulinum neurotoxin injection for the treatment of recurrent temporomandibular joint dislocation with and without neurogenic muscular hyperactivity. *Toxins*, 10(5), 1-13. <https://doi.org/10.3390/toxins10050174>
- Zhang, W., Xie, Y., Liu, W., Lei, J., & Liu, Y. (2018). Combination therapy of botulinum toxin type A and hyaluronic acid filler for facial rejuvenation. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 11(5), 5033–5038.