

O USO TERAPEUTICO DA TOXINA BOTULÍCA PARA TRATAMENTOS DE BRUXISMO

AUTORES

Luma Carvalho FERREIRA

Discente da União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO

Jessica de Almeida COELHO

Docente da União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO

RESUMO

O Bruxismo é uma desordem funcional caracterizada pelo ranger, apertar e deslizar dos dentes, involuntariamente, influenciando na qualidade de vida. Há fatores de risco que predispõem seu aparecimento ou até agravam o quadro: o consumo de álcool/cigarro, cafeína, uso de determinados medicamentos (inibidores de recaptção de serotonina e noradrenalina), dormir em ambientes com exposição a ruídos e/ou luz. Quando o incômodo se agrava pode gerar inúmeros prejuízos ao sistema estomatognático, desde cefaleia até o amolecimento dos dentes em situações mais graves. Visando a diminuição dos danos locais causados, a toxina botulínica é capaz de diminuir a repetição e eventos de bruxismo, minimizando os níveis de dor do paciente. O tratamento com a toxina botulínica é seguro e eficaz, o profissional tendo um bom domínio de técnica e conhecimento.

PALAVRAS - CHAVE

Ranger de dentes. Bruxismo. Toxina Botulínica.

1. INTRODUÇÃO

O ato muscular mastigatório parafuncional conhecido como ranger dos dentes é chamado de bruxismo, podendo manifestar-se de maneira involuntária, consciente ou inconsciente, que ocorre durante o sono ou em vigília. Essa condição não é caracterizada como uma doença, porém, quando exacerbada, ocasiona desequilíbrio fisiopatológico do sistema estomatognático e em alguns casos produz aumento do desgaste dental e disfunção temporomandibular (PEREIRA, et. al., 2006).

O termo bruxismo vem do grego “*bruchein*” significa atrito, apertamento e/ou fricção dos dentes. O conceito surgiu em 1907, quando era empregado o termo “bruxomania”. Em 1931 a literatura modificou o termo para bruxismo (RODRIGUES, et. al., 2006).

O bruxismo é contextualizado como a ação de movimento de parafuncional dos músculos, podendo ser de dia ou a noite (MANFREDINI; LOBBEZOO, 2010). Quando o ato ocorre em período diurno, é considerado bruxismo cêntrico. Já quando ocorre em período noturno, é considerado bruxismo excêntrico (RODRIGUES, et. al., 2006; SPOSITO; TEIXEIRA, 2014).

A literatura apresenta que 90% da população em geral apresenta um grau de bruxismo no decorrer da vida. O predomínio de bruxismo altera de 20 a 25% em crianças, 5 a 8% em adultos e 3% em idosos. Entre homens e mulheres não existe diferenciação de incidência (SPOSITO; TEIXEIRA, 2014).

Uma evidente característica clínica encontrada são os desgastes nas faces oclusais e incisais na superfície dentária (RODRIGUES, et. al., 2006). Movimentos dentários sem o anteparo de alimentos dentre os dentes têm sido um enorme colaborador no agravamento do bruxismo. Essa situação é capaz de provocar desgastes severos. Através dos atritos das superfícies dentais entre si, ocorrem situações como a “síndrome do dente quebrado”; sobrecarga de implantes; além de problemas periodontais. O indivíduo relata de cabeça; dores nos maxilares e crepitações ao abrir e fechar a boca (MANFREDINI; LOBBEZOO, 2010; SPOSITO; TEIXEIRA, 2014).

Esse hábito parafuncional pode estar relacionado com o estresse; depressão; ansiedade; ao tipo de personalidade do indivíduo; má oclusão dentária; disfunção ou transtornos do sistema nervoso central e ao uso de drogas com ação neuroquímica (MACHADO; SOUSA; SALLES, 2020).

Quando não diagnosticado há tempo, o tratamento tardio pode provocar luxação da articulação temporomandibular e artrite degenerativa (MACHADO; SOUSA; SALLES, 2020). Existem controvérsias a respeito da efetividade das terapias atualmente usadas no tratamento desta parafunção. Como solução alternativa para o distúrbio do bruxismo, a toxina botulínica tipo A (TXB-A) está sendo investigada e apresentada como recurso terapêutico para paciente que enfrentam distúrbio patológico (TEIXEIRA; SPOSITO, 2013).

A aplicação terapêutica da toxina botulínica foi analisada por Scott e colaboradores em 1973 em primatas. A toxina é produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*. Possui 7 formas de neurotoxinas, sendo do tipo A até o G. A mais utilizada para razões terapêuticas é a do tipo A. Seus efeitos clínicos podem começar do primeiro ao sétimo dia. Seu efeito máximo varia de 3 a 6 meses (SUGUIHARA, et. al., 2016).

Aplicação intramusculares da toxina botulínica do tipo A é um tratamento que contempla variados distúrbios de movimentos. Ela inibe a liberação de acetilcolina nos terminais nervosos motores, fazendo com que a musculatura diminua sua contração (WARNER; CARR; SUBLETT, 2021).

A toxina botulínica é uma neurotoxina que tem uma grande compatibilidade pelas sinapses colinérgicas, estimulando o bloqueio na liberação de acetilcolina pelo seu terminal nervoso, não alterando a condução neural de sinais elétricos. Ela possibilita um tratamento da dor muscular local, variando os sintomas de pacientes com bruxismo (WARNER; CARR; SUBLETT, 2021).

Atua nos pontos nervosos bloqueando os canais de cálcio e diminuindo a acetilcolina, que tem um neurotransmissor que transporta as mensagens do cérebro para os músculos. Quando não tem essas ações para se movimentar os músculos relaxa temporariamente, produzindo um efeito de paralisia na musculatura, até que retorna gradual da transmissão neuromuscular, depois do efeito da toxina botulínica acabar (TEIXEIRA; SPOSITO, 2013; WARNER; CARR; SUBLETT, 2020).

Dessa forma, esse trabalho tem como objetivo sistematizar as evidências científicas sobre o uso de toxina botulínica tipo A no tratamento do bruxismo.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura bibliográfica baseada nas buscas de artigos científicos nas bases de dados: Google Acadêmico, Pubmed, Scielo, LILACS e Embase. Foram utilizados descritores para a busca, como Bruxismo (Bruxism); Toxinas Botulínicas Tipo A (Botulinum Toxins, Type A).

As buscas das produções científicas foram realizadas durante os anos de 2000 a 2022 e abrangeu artigos de livre acesso escritos na língua portuguesa e inglesa publicados na íntegra. Os principais critérios de exclusão foram artigos incompletos, resumos, artigos no prelo, artigos não indexados nas bases de dados mencionadas e artigos pagos. A análise crítica dos artigos selecionados observou criteriosamente seus objetivos, métodos usados, resultados e discussões apresentadas, resultando nessa revisão bibliográfica.

3. REVISÃO DA LIERATURA

3.1 BRUXISMO

O termo Bruxismo vem do grego “*Bruchein*” que significa fricção ou apertamento dos dentes sem finalidades funcionais. O bruxismo é uma ação parafuncional definida pelo ato de ranger, desgastar, apertar e travar os dentes de forma involuntária, sendo durante o sono ou durante a vigília e assim causando desgastes no esmalte dos dentes (RODRIGUES, et. al., 2006).

Pode ocasionar dores de cabeça, pois os indivíduos respondem a tensão emocional e psicológico, como ansiedade, depressão, estresse, através de contrações prolongadas de seus músculos mastigatórios. No decorrer da anamnese, o paciente informa uma dor muscular provocando a abertura da boca e ruídos na ATM. Já no exame clínico, há um desgaste das bordas incisais ou oclusais dos dentes antagônicos, podendo ser perceptível na face incisal dos dentes anteriores, nota se da mesma forma uma falta de coordenação durante os movimentos mandibulares, subluxação, luxação, limitação de abertura (JOHNSON; MONTECUCCO, 2008).

3.2 FATORES EMOCIONAIS

A ansiedade possui uma causa emocional que o bruxismo é visto como um escape, uma ocasião que a cavidade bucal possui um forte potencial afetivo. Em adultos, estudos realizados apontaram o estresse como o principal causador do problema, assim como ações emocionais, agressão reprimida, ansiedade, raiva, medo e diversos tipos de frustrações, depressão, distúrbios do sono, falta de higiene do sono, uso de psicofármacos ou estado de dor (crônica em especial) (LUVIZUTO; QUEIROZ, 2019).

O consumo de bebidas como café, chá, chocolate, refrigerante tipo coca cola, anfetaminas, álcool e tabaco podem estar envolvidos, uma vez que, estimulando o sistema nervoso central, aumentam ansiedade e estresse (RODRIGUES, et. al., 2006).

3.3 IMPACTOS LOCAIS

Dor nos músculos da mastigação e do pescoço, dor de cabeça, diminuição do limiar da dor na mastigação e na musculatura cervical, limitação de amplitude de movimento mandibular, distúrbios do sono, estresse, ansiedade, depressão e deterioração geral da saúde bucal (SHETTY, et. al., 2010).

O bruxismo está associado a sintomas de outras desordens bucais, musculoesqueléticas e até mesmo do sono, são elas: deslocamento de disco, músculos mastigatórios hipertrofiados, fraturas e falhas de restaurações ou implantes, dor muscular na mandíbula e no pescoço, estalos ao abrir e fechar a boca, cefaleias, “zumbidos no ouvido”, e alterações no sono. Como consequência dessa pressão excessiva sobre os dentes, pode haver desgaste ou até mesmo amolecimento. E em situações mais graves acarreta problemas nos ossos da boca, gengivas e nas articulações da mandíbula, sendo fator de risco para as disfunções temporomandibulares (COSTA, et. al., 2017).

A hipertrofia do músculo masseter é consequência que pode ser manifestada como impacto oral característico do aumento de volume na região de ângulo mandibular, destacando negativamente como queixa estética, podendo a sintomatologia não ser frequente, e ser caracterizada como incapacidade funcional (SIMAO, et. al., 2014).

O desgaste fisiológico do dente é um dos impactos mais comuns. A atrição ou comumente chamada de lesão não cariiosa, é identificada nas superfícies incisal e oclusal dos dentes e, algumas vezes, em superfície proximal, tanto na dentição decídua como na permanente. Pode ser observada clinicamente no alinhamento das facetas dos dentes antagonistas (canino e incisivo) (ALVES, et. al., 2012). Pode impactar além de lesões traumáticas orais, tornando-se uma das queixas mais frequentes em consultório, estimando que as mudanças nos padrões de sono, sejam de grau moderado ou intenso, afetando negativamente a saúde bucal e promovendo um desequilíbrio biopsicossocial do ser humano (BADER, et. al., 2000).

3.4 TOXINA BOTULÍNICA – USO TERAPÊUTICO

A toxina botulínica é obtida através da síntese realizada pela bactéria de origem anaeróbica chamada *Clostridium botulinum* dos quais podem produzir sete tipos de toxina botulínica, do qual a do tipo A apresenta-se como sendo a mais eficiente na aplicação do uso odontológico. A toxina botulínica utilizada é estabelecida por processos industrializados dos quais purificam, deixando-a apta a ser usada em doses adequadas que não prejudicam à saúde (SHETTY, et. al., 2010).

Atualmente ela é bastante procurada pelos profissionais capacitados, devido seu potencial benéfico de diminuir o bruxismo, disfunção temporomandibular, processos relacionados a hipertrofia do masseter e exposição gengival acentuada, isso ocorre porque ela age de forma bloqueadora não disponibilizando o neurotransmissor da acetilcolina e impedindo por sua vez a contrações musculares (LUVIZUTO; QUEIROZ, 2019).

Ação terapêutica máxima da toxina botulínica A, é vista entre o sete e quatorze dias após a aplicação. Isso se for eficaz a aplicação e não houver erro. A função motora volta a ressurgir a cerca de três a quatro meses, podendo durar até seis meses. A localidade respectiva da aplicação deve ser estudada e estabelecida pelo profissional, pois o local estabelecido e a concentração da sua dosagem são diretamente correlacionadas com o tempo médio da durabilidade e eficácia da toxina (JOHNSON; MONTECUCCO, 2008).

3.5 TOXINA BOTULÍNICA – CONTRAINDICAÇÕES

A toxina é contraindicada para pacientes que possuem neuromusculares, doença autoimune adquirida, mulheres grávidas ou no período de lactação, pacientes alérgicos a toxina (SIMAO, et. al., 2014; COSTA, et. al., 2017).

Mal utilizada, a toxina botulínica pode comprometer a expressão facial de uma pessoa. Dependendo do ângulo, paciente pode ficar sem movimentos faciais, com o rosto paralisado. Além de levar em conta o formato do rosto do paciente e a adequação da terapia, o profissional deve conhecer muito bem a anatomia muscular do rosto e as zonas de perigo, como são chamadas as regiões de risco para aplicação da toxina (RODRIGUES, et. al., 2006).

Esses procedimentos são contraindicados para alguns grupos específicos, por exemplo: gestantes, lactantes, indivíduos que possuem alergia da substância, doenças neuromusculares, ou aqueles que realizam tratamento que potencializem o efeito da toxina (PEREIRA, et. al., 2006). Além disso, alguns efeitos adversos podem surgir no decorrer do tratamento, podendo estar associados à finalidade, à frequência e à quantidade da dose, relacionado tanto em procedimentos terapêuticos quanto em procedimentos estéticos, sendo a principal a parafunção. Sendo assim, deve-se ressaltar que a aplicação muscular da toxina botulínica possui uma alta margem de segurança (WARNER; CARR; SUBLETT, 2021).

Vários são os fatores de risco descritos pela literatura como desencadeantes ou perpetuadores da parafunção, como: estresse emocional e físico, angústia, ansiedade, medo, depressão, condições ambientais do sono, distúrbios do sono, uso de medicamentos, processos alérgicos nas vias aéreas superiores, transtornos neurológicos, tabagismo, ingestão excessiva de bebidas alcoólicas, cafeína, entre outros (COSTA, et. al., 2017).

As fortes tensões emocionais, problemas familiares, crises existenciais, estado de ansiedade, depressão, medo e hostilidade, crianças em fase de autoafirmação, provas escolares ou mesmo a prática de esportes competitivos e campeonatos podem atuar como fatores de origem psicológica. Em adultos, estudos realizados apontaram o estresse como o principal causador do problema, assim como ações emocionais, agressão reprimida, ansiedade, raiva, medo e diversos tipos de frustrações, depressão, distúrbios do sono, falta de higiene do sono, uso de psicofármacos ou estado de dor (crônica em especial) (LUVIZUTO; QUEIROZ, 2019).

Clinicamente, é comum correlacionar problemas cotidianos, estresse, problemas no trabalho, fadiga, problemas físicos, problemas na estratégia escolhida de enfrentamento e fuga do problema com o bruxismo do sono. A ansiedade acima da média geral, estresse grave e traços de personalidades individuais mostraram-se como risco significativo (SHETTY, et. al., 2010).

3.6 TOXINA BOTULÍNICA – FORMA DE UTILIZAÇÃO

A toxina botulínica diminui a atividade muscular periférica, porém não gere modificações do estímulo proveniente do sistema nervoso central. O cirurgião dentista quando for aplicar deve ter cursos de toxina botulínica ou a especialização em harmonização orofacial. Assim ele vai estudar os pontos à ser injetada a toxina botulínica (BADER, et. al., 2000).

Como regulamento da diluição da toxina botulínica, deve-se remover o vácuo contido no frasco para que quando a seringa injetar o soro, não haja uma rápida introdução da solução que prejudica as moléculas. Deve-se inserir uma agulha no frasco para a remoção do vácuo e permanecer com ela até a total introdução do soro no frasco. Ao colocar a seringa com a quantidade de soro entre 1ml, 2ml e 3ml - é necessário deixar o bisel da agulha encostado no vidro, fazendo uma introdução devagar. Ao inserir o soro dentro do frasco, é fundamental fazer movimentos circulares e em velocidade baixa para que a solução possa ser totalmente diluída pelo período de

dois minutos, que servirá para hidratá-la. Quando acabar esse procedimento, a seringa que retirou o vácuo pode ser removida do frasco e a toxina está pronta para aplicação (SPOSITO; TEIXEIRA, 2014).

Realizada a diluição, leve a toxina hidratada para ambiente refrigerado na temperatura de 8°C por dois minutos. A toxina depois de ser hidratada, não pode ser congelada por perder o seu efeito. A toxina está pronta para ser injetada no paciente. Aspire a quantidade necessária em uma seringa de insulina (BRANCO, et. al., 2008).

Para o paciente não ter um desconforto, após a aplicação utilizar compressa fria ou gelo por 15 minutos, aplicar o protetor solar, evitando massagear e não deitar e nem abaixar a cabeça por pelo menos quatro horas após a aplicação (SPOSITO; TEIXEIRA, 2014).

Uma redução da força oclusal foi verificada no trabalho de Pardo e colaboradores (2020), que teve como objetivo avaliar o efeito da toxina botulínica-A (BTX-A) nos movimentos mandibulares, na força de mordida (BF%), e no bruxismo. Neste estudo clínico os indivíduos diagnosticados com bruxismo foram divididos em 2 grupos (G1 e G2), com base no desequilíbrio de força de mordida (BF% onde G1: >10%, G2: o tempo de oclusão (OT), e o tempo de desocclusão direita (DTR), esquerda (DTL) e protrusiva (DTP), antes da administração de BTX-A, bem como aos 15, 45, 90 e 120 dias após a injeção.

Os testes de Friedman e Wilcoxon encontraram diferenças significativas no BF% nos indivíduos do grupo G1 aos 15 dias, OT aos 90 e 120 dias, DTR aos 90 e 120 dias, DTL aos 15 e 90 dias, e DTP 45 e 90 dias. Concluindo que o uso da terapia com BTX-A em pacientes com bruxismo pode diminuir a força de mordida que um paciente com bruxismo pode aplicar durante a oclusão. A BTX-A induziu redução de força de mordida a partir de 15 dias pós-injeção e influenciou as lateralidades posteriormente (PARDO, et. al., 2020).

Outro estudo realizado por Jadhao e colaboradores (2022), avaliou pacientes com bruxismo para verificar o efeito da toxina botulínica tipo A (BTX-A) no tratamento da dor miofascial e nas características de força oclusal dos músculos mastigatórios. Vinte e quatro indivíduos diagnosticados com bruxismo foram divididos aleatoriamente em três grupos, sendo um grupo tratado com injeção intramuscular bilateral de BTX-A, outro com injeções de solução salina placebo e um terceiro grupo controle onde não foram administradas injeções de BTX-A, ou solução salina.

Os parâmetros clínicos de dor em repouso e dor durante a mastigação foram avaliados por um sistema de análise de força oclusal, afim de medir a distribuição da força oclusal. Todos os três grupos foram avaliados no momento inicial e em consultas de acompanhamento de 1 semana, 3 meses e 6 meses. A análise descritiva mostrou melhoras em parâmetros como dor em repouso e dor durante a mastigação, as variáveis de resultados clínicos foram favoráveis ao grupo tratado com BTX-A, em relação ao grupo de indivíduos tratados com placebo.

A dor em repouso e na mastigação diminuiu no grupo BTX-A, mantendo-se constante no grupo placebo e no grupo controle. Houve uma mudança significativa na força oclusal máxima no grupo BTX-A em comparação com os outros dois grupos e não houve diferença significativa entre os grupos placebo e controle. Os autores concluíram que os resultados descrevem a eficácia da BTX-A na redução dos sintomas de dor miofascial em bruxômanos, sendo eficaz na redução da força oclusal (JADHAO, et. al., 2022).

Para protocolos de 50U (Figura 1), pode-se realizar os pontos para cada paciente. Se o paciente apresentar mais nódulos de dor ou maior contração muscular no masseter comparado ao temporal, uso de 3 pontos de 5U em cada masseter e 2 pontos de 5U em cada temporal. Se o paciente apresentar mais nódulos de dor ou maior contração muscular no temporal comparado ao masseter, fazemos 3 pontos de 5U em cada temporal e 2 pontos de 5U em cada masseter, como nas figuras abaixo.

Dependendo do padrão de contração muscular do paciente, pode-se partir para o protocolo de 70U no total (Figura 2) e, em raros casos, quando paciente apresenta massa muscular exagerada ou uma força muscular intensa, pode-se optar pelo protocolo de 100U no total (Figura 3).

Figura 1: protocolo de aplicação de 50u



FONTE: BORBA, et. al., 2018

Figura 2: Protocolo de aplicação de 70u



FONTE: BORBA, et. al., 2018

Figura 3: Protocolo de aplicação de 100u



FONTE: BORBA, et. al., 2018

4. CONCLUSÃO

O bruxismo está a cada dia mais presente na população mundial. Sendo assim, cabe ao cirurgião dentista estar preparado para executar um bom diagnóstico, analisando sinais e sintomas clínicos, e reconhecer o quadro patológico, comunicando e orientando o paciente. Quanto maior a conscientização do paciente sobre o hábito, melhor o prognóstico e mais motivado estará para o tratamento.

Visando a diminuição dos danos locais causados, a toxina botulínica é capaz de diminuir a repetição e eventos de bruxismo, minimizando os níveis de dor do paciente. O tratamento com a toxina botulínica é seguro e eficaz, o profissional tendo um bom domínio de técnica e conhecimento.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVES, M.S.C., et. al. Diagnóstico clínico e protocolo de tratamento do desgaste dental não fisiológico na sociedade contemporânea. **Odontol Clín Científica**. v.11, n.3, p.247-251, 2012.

BADER, G., LAVIGNE, G. Sleep bruxism: an overview of anoromandibular sleep movement disorder. **Sleep Medicine Reviews**, v.4, n.1, p. 27-43, 2000.

BORBA, A., MATAYOSHI, S. Técnicas de Rejuvenescimento Facial: Toxina Botulínica e MS Codes. Paulo: **Buzz**; 2018.

BRANCO, R.S., et. al. Frequência de relatos de parafunções nos subgrupos diagnósticos de DTM de acordo com os critérios diagnósticos para pesquisa em disfunções temporomandibulares (RDC/TMD). **Dental Press**, v.13, n.2, p.61-69, 2008.

COSTA, A.R.O., et. al. Prevalência e fatores associados ao bruxismo em universitários: um estudo transversal piloto. **Rev Bras Odontolog**, v.74, n.2, p.120-125, 2017.

JADHAO, V.A. et. al. Efficacy of botulinum toxin in treating myofascial pain and occlusal force characteristics of masticatory muscles in bruxism. **Indian J Dent Res.**, v.28, n.5, p.493-497, 2017.

JOHNSON, A.E., MONTECUCCO, C. Botulinum. **Handbook of Clinical Neurology**., v.91, p.333-368, 2008.

LUVIZUTO, E., QUEIROZ, T. Arquitetura facial. São Paulo: Napoleão **Quintessence**; 2019.

MACHADO, L.; SOUSA, T.; SALLES, M. Toxina botulínica e seu uso no tratamento do bruxismo. **J Business Techn.**, v.16, n.1, p.108-121, 2020.

MANFREDINI, D.; LOBBEZOO, F. Relationship between bruxism and temporomandibular. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.**, v. 109, p.26-50, 2010.

PARDO, N.B. Botulinum toxin type A for controlling bruxism assessed with computerized occlusal analysis: A pilot study. **Cranio.**, v.17, n.1, p.1-10, 2020.

PEREIRA, R.P.A., et. al. Bruxismo e qualidade de vida. **Rev Odonto Ciênc.**, v.21, n.52, p.182-186, 2006.

RODRIGUES, C.K. et.al. Bruxismo: uma revisão da literatura. **Cienc Biol Saúde.**, v.12, n.3, p.13-21, 2006.

SHETTY, S., et. al. Bruxism: A Literature Review. **J Indian Prosthodont Soc.**, v.1 p.141- 148, 2010.

SIMAO, N.R., BORBA, A.M.S. Hipertrofia benigna do músculo masseter - relato de caso. **Rev. Assoc. Paul. Cir. Dent.** n.4, p. 351-355, 2014.

SPOSITO, M.M.M.; TEIXEIRA, S.A.F. Toxina Botulínica tipo a para bruxismo: análise sistemática. **Acta Fisiatr.**, v.21, n.4, p.201-204, 2014.

SUGUIHARA, R.T., et. al. Botulinum toxin in the treatment of bruxism - Literature Review. **J Biodent Biomat.**, v.22, p. 38-47, 2016.

TEIXEIRA, S.A.F.; SPOSITO, M.M.M. A utilização de Toxina botulínica A para bruxismo: Revisão de Literatura. **Rev Bras Odontol.**, v. 70, n. 2, p. 202-204, 2013.

WARNER, W.; CARR, N.J.; SUBLETT, J.W. Immunogenicity of Botulinum Toxin Formulations: Potential Therapeutic Implications. **Adv Ther.**, v.38, p. 5046–5064, 2021.