

Trabalho de Conclusão de Curso

Uso da Toxina Botulínica em Odontologia

Bruna Miroski Gonçalves



**Universidade Federal de Santa Catarina
Curso de Graduação em Odontologia**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA**

Bruna Miroski Gonçalves

Uso da Toxina Botulínica em Odontologia

Trabalho apresentado à
Universidade Federal de
Santa Catarina, como
requisito para a conclusão
do Curso de Graduação
em Odontologia
Orientador: Prof. Dr.
Rubens Rodrigues Filho

Florianópolis
2013

Bruna Miroski Gonçalves

Uso da Toxina Botulínica em Odontologia

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título de cirurgião-dentista e aprovado em sua forma final pelo Departamento de Odontologia da Universidade Federal de Santa Catarina.

Florianópolis, 28 de outubro de 2013.

Banca Examinadora:

Profº Dr. Rubens Rodrigues Filho
Orientador
Universidade Federal de Santa Catarina

Profº Bertholdo Werner Salles
Universidade Federal de Santa Catarina

Profº. Mário Roberto Homem
EAP/UNIABO

Dedico este trabalho aos meus pais, que me apoiaram durante toda a trajetória e ao meu orientador, pois sem ele não teria aprendido tanto.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Rubens Rodrigues Filho, por sua paciência e auxílio na elaboração deste trabalho.

Aos meus pais, Christiane e Luís Henrique, ao meu padrasto Sérgio e a minha madrastra Fernanda pela determinação em me proporcionar sempre o melhor, pelo esforço ao defender minhas escolhas, por todos os ensinamentos.

Agradeço ao meu amor, Leonardo, por estar sempre do meu lado e me apoiar em todos os momentos.

Aos amigos que a graduação me trouxe, por dias mais divertidos, pelo apoio, compreensão e parceria.

Agradeço a Deus, pela força e coragem durante toda esta caminhada.

Obrigada a todas as pessoas que contribuíram para meu sucesso e para meu crescimento como pessoa. Sou o resultado da confiança e da força de cada um de vocês.

“O mundo está nas mãos daqueles que têm a coragem de sonhar e de correr o risco de viver seus sonhos.”

Paulo Coelho

RESUMO

As Neurotoxinas Botulínicas são produzidas pela bactéria anaeróbia *Clostridium botulinum* e são consideradas as toxinas mais potentes conhecidas e sua aplicação se tornou uma ferramenta útil e significativa no controle das lesões orais e maxilofaciais. Na Odontologia a Toxina é usada como forma de tratamento para cefaléia tensional, disfunção temporomandibular (DTM), dor orofacial, bruxismo, sorriso gengival, queilite angular, sorriso assimétrico, hipertrofia de masseter, pós operatório de cirurgias periodontais e de implantes e também na sialorréia. Um número crescente de cirurgiões dentistas está começando a utilizar toxina botulínica em pacientes. O objetivo deste estudo foi fazer uma revisão de literatura mostrando os possíveis usos terapêuticos da toxina botulínica na Odontologia, através de artigos que descrevem a injeção de toxina botulínica tipo A em áreas relacionadas com a cavidade oral e na face, excluindo fins cosméticos. Os resultados encontrados mostram que a toxina é uma forma de tratamento viável para a Odontologia e benéfica na maioria dos estudos apresentados. O cirurgião-dentista possui conhecimento sobre as estruturas da cabeça e pescoço, assim deve tratar patologias da face e cavidade oral de forma conservadora e segura com a aplicação da toxina botulínica, desde que possua treinamento específico e conhecimento sobre sua utilização.

Palavras-chave: Toxina botulínica. Odontologia.

ABSTRACT

The Botulinum Neurotoxins are produced by the anaerobic bacterium *Clostridium botulinum* and are considered the most potent toxins known and its application has become a useful and significant in the treatment of oral and maxillofacial injuries. In dentistry Toxin is used as a treatment for tension headache, temporomandibular disorders (TMD), orofacial pain, bruxism, gummy smile, angular cheilitis, asymmetric smile, masseter hypertrophy, postoperative periodontal surgeries and implants and also in drooling . A growing number of dentists are starting to use botulinum toxin in patients. The aim of this study was to review the literature showing the possible therapeutic uses of botulinum toxin in dentistry through articles that describe the injection of botulinum toxin type A in areas related to the oral cavity and face, excluding cosmetic purposes. The results show that the toxin is a viable form of treatment for dentistry and beneficial in most studies presented. The dentist has knowledge about the structures of the head and neck, and can and should treat pathologies of the face and oral cavity in a conservative and safe with botulinum toxin, provided you have specific training and knowledge about its use.

Keywords: Botulinum toxin. Dentistry.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Liberação normal do neurotransmissor. Fonte: Sposito, 2009.	28
Figura 2 - Representação tridimensional da TXB-A. Fonte: Allergan, 2003.	29
Figura 3 - Bloqueio da liberação do neurotransmissor sob a ação da toxina botulínica. Fonte: Sposito, 2009.	31
Figura 4 - BOTOX® Fonte: http://www.botox-toxinabotulinica.com	50
Figura 5 - DYSPORT® Fonte: http://www.botox-toxinabotulinica.com/	51
Figura 6 - PROSIGNE® Fonte: http://www.botox-toxinabotulinica.com/	51
Figura 7 - XEOMIN® Fonte: http://www.botox-toxinabotulinica.com/	51

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

TB – Toxina Botulínica

TXB-A – Toxina Botulínica tipo A

PPM- Potencial de placa motora

Ach – Acetilcolina

NTB – Neurotoxina Botulínica

DTM – Desordem temporomandibular

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	20
2	OBJETIVOS	23
2.1	OBJETIVOS GERAIS.....	23
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	23
3	REVISÃO DA LITERATURA	25
3.1	O QUE É TOXINA BOTULÍNICA?.....	25
3.2	HISTÓRICO	25
3.3	MECANISMO DE AÇÃO DA TOXINA BOTULÍNICA	27
3.4	PREPARO DA TOXINA	32
3.5	USOS TERAPÊUTICOS	32
3.5.1	Disfunção Temporomandibular (DTM)	32
3.5.2	Bruxismo	35
3.5.3	Cefaléia tensional	37
3.5.4	Dor orofacial	39
3.5.5	Sorriso gengival	41
3.5.6	Sialorréia	43
3.5.7	Espasmo hemifacial	45
3.5.8	Hipertrofia de masséter	45
3.5.9	Sorriso assimétrico	46
3.5.10	Implantes dentários e Cirurgia	47
3.5.11	Armazenamento e Produção	48
3.5.12	Complicações	49
3.5.13	Contraindicações	50
4	DISCUSSÃO	51
5	CONCLUSÃO	56
	REFERÊNCIAS	57

1 INTRODUÇÃO

A aplicação da toxina botulínica se tornou uma ferramenta útil e significativa no controle das lesões orais e maxilofaciais. Sua utilização depende do conhecimento sobre o seu uso correto. Iniciou-se pelo uso estético, porém vai muito mais além do que apenas suavizar expressões faciais, mostra-se muito eficaz também em varias outras especialidades médicas clinicas ou cirúrgicas. A toxina botulínica bem utilizada pode favorecer vários tipos de tratamento, sem consequências indesejáveis (KHANNA; JAIN, 2006).

De acordo com Sposito, 2009, as Neurotoxinas Botulínicas são produzidas pela bactéria anaeróbia *Clostridium botulinum* e são consideradas as toxinas mais potentes conhecidas. Os Estados Unidos foram os primeiros a produzir a Toxina Botulínica do Tipo A (TXB-A) durante a II Guerra Mundial em resposta a suspeita da utilização desta como arma biológica pelos alemães. Já o desenvolvimento das Neurotoxinas Botulínicas como medicamentos iniciou-se em 1981 com a descrição da injeção de Toxina tipo A nos músculos dos olhos para o tratamento do estrabismo. Em 1989, após exaustivos testes laboratoriais e clínicos, a Food and Drug Administration (FDA) aprovou o uso terapêutico de BOTOX[®] (Allergan

Inc., Irvine, Califórnia, USA), para o tratamento do estrabismo, blefaroespasma e espasmo hemifacial. Em 2000 o FDA aprovou BOTOX[®] e a toxina B (MyoblocTM, Elan Pharmaceuticals Inc., Morristown, NJ, USA) para distonia e BOTOX[®] Cosmetic para linhas faciais hiperkinéticas.

De acordo com Maturana e Camargo, 2001, para que exista a transmissão neuromuscular é fundamental a liberação de acetilcolina (Ach) da terminação motora. A Ach se difunde através da fenda sináptica para o receptor colinérgico localizado na placa motora terminal. Quando o receptor e a Ach se combinam, dá-se a permeabilidade da membrana pré-sináptica ao sódio e também ao potássio. A entrada de sódio na fibra muscular acarreta redução do potencial da placa motora (despolarização), dando origem ao que se denomina de potencial de placa motora (PPM). A magnitude do PPM se relaciona diretamente à quantidade de Ach liberada. Se o potencial é pequeno não se estabelece permeabilidade e, deste modo, o potencial da membrana retorna ao normal sem a propagação dos impulsos. No entanto, se o PPM for maior, ultrapassando o potencial limiar, dar-se-á a despolarização da membrana com propagação do impulso para toda a fibra muscular e, deste modo, tem-se a contração muscular.

Na Odontologia a Toxina é usada como forma de controle para cefaléia tensional, disfunção

temporomandibular (DTM), dor orofacial, bruxismo, sorriso gengival, queilite angular, sorriso assimétrico, hipertrofia de masseter, pós operatório de cirurgias periodontais e de implantes, em pacientes braquicefálicos cuja força muscular dificulta a mecânica ortodôntica e também na sialorréia. Um número crescente de cirurgiões dentistas está começando a utilizar toxina botulínica em pacientes. Sua utilização mostra-se bastante variada, sendo possível seu uso em pacientes com alterações faciais e naqueles cujas alterações estão relacionados a saúde bucal, apresentando bons resultados quando comparados a outras formas de tratamento (HOQUE; MC ANDREW, 2009).

Com o conhecimento das inúmeras possibilidades de uso com finalidade terapêutica o objetivo deste estudo foi fazer uma revisão de literatura mostrando os possíveis usos terapêuticos da toxina botulínica na Odontologia.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Revisar a literatura relacionada ao uso da toxina botulínica em Odontologia.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Apresentar evidências que demonstrem a importância da toxina botulínica na Odontologia.
- b) Relatar por meio da literatura o uso da toxina botulínica em diferentes Especialidades da Odontologia.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 O QUE É A TOXINA BOTULÍNICA?

As Neurotoxinas Botulínicas (NTB) são produzidas pela bactéria anaeróbia *Clostridium botulinum* e são consideradas as toxinas mais potentes conhecidas. Sua alta toxicidade aliada a mecanismos de ação extremamente específicos lhes confere características únicas de alta periculosidade.

A principal ação dessa droga é bloquear a liberação do neurotransmissor acetilcolina, responsável pela contração muscular, secreção salivar e secreção das glândulas sudoríparas.

3.2 HISTÓRICO

Dressler *et al.* 2005 disse que a toxina botulínica (TB) foi considerada como uma ameaça letal por muitos séculos. Nos tempos medievais os regulamentos da guilda (associações de profissionais surgidas na Baixa Idade Média) foram usados para controlar a produção de lingüiça, tida como uma importante fonte de botulismo. No século XIX, o médico alemão Justino Kerner publicou duas monografias que descrevem as características clínicas do botulismo, com uma precisão ainda hoje insuperável.

A idéia de um possível uso terapêutico da TB foi desenvolvida pelo médico alemão e poeta Justino Kerner (1786-1862) Ele chamou de “veneno salsicha” (SPOSITO, 2009). Em 1870, Muller, outro médico alemão, cunhou o nome botulismo. A forma latina é *botulus*, que significa salsicha (MAJID, 2009).

Em 1897, Emile van Ermengem investigou uma epidemia de botulismo em Ellezelles, Bélgica, após o consumo de presunto cru. Isolou as bactérias do presunto e produziu a doença em animais de laboratório por injeção da toxina produzida pelo organismo (MAJID, 2009).

A TB foi desenvolvida como uma arma biológica por muitos países no século XX. Embora muitos países tenham parado a pesquisa relacionada com armas biológicas depois de assinar a Convenção de Armas Biológicas e Tóxicas, a purificação da TB para uso médico continuou (MAJID, 2009).

Na década de 70 a percepção da TB começou a mudar quando foi utilizada como uma ferramenta de investigação para estudar a atividade fisiológica da medula espinhal. Uma utilização terapêutica para a TXB-A foi primeiro estudada em primatas por Scott *et al.* (1973). No início dos anos 80 a percepção da TB mudou completamente quando o seu potencial terapêutico se tornou aparente.

O desenvolvimento das neurotoxinas botulínicas (NBT) como medicamentos iniciou-se em 1981 com a descrição da injeção de TXB-A nos músculos dos olhos para o tratamento do estrabismo. Em 1989, após exaustivos testes laboratoriais e clínicos, o Food and Drug Administration (FDA) aprova o uso terapêutico de BOTOX[®], (Allergan Inc., Irvine, Califórnia, USA), para o tratamento do estrabismo, blefaroespasma e espasmo hemifacial. Em 2000 o FDA aprova BOTOX[®] e a toxina B (MyoblocTM, Elan Pharmaceuticals Inc., Morristown, NJ, USA) para distonia e BOTOX[®] Cosmetic para linhas faciais hiperdinâmicas (SPOSITO, 2009).

Desde então, suas aplicações terapêuticas têm se expandido em muitos campos diferentes, muitas vezes com tratamentos inovadores e resultados surpreendentes (MAJID, 2009). Em 1988 a TB foi usada primeiramente para o tratamento de rugas faciais e envelhecimento da pele, mas seu uso generalizado como cosmético não ocorreu até meados da década de 1990. Houve muita especulação sobre o armazenamento, diluição, métodos de entrega e doses para tratamento.

A partir da metade da década de 90, TB foi utilizada para tratamento das linhas laterais presentes no canto dos olhos (conhecidos como pés de galinha) e bandas do

platisma, para injeção no músculo masseter e no tratamento de distúrbios temporomandibulares (DTM). Na prática cirúrgica maxilofacial, Niamtu (1999, 2000) demonstrou que a toxina tem indicação para tratamento cosmético de rugas e linhas faciais dinâmicas. Mais tarde, muitas tentativas foram feitas para usar a TB em diferentes situações clínicas envolvendo cirurgia oral e maxilofacial (MAJID, 2009).

Embora a grande maioria das indicações para a aplicação terapêutica da TXB-A estejam voltadas para os distúrbios do movimento, manifestadas por anormal, excessiva ou inapropriada contração muscular, o seu uso tem sido rapidamente expandido, baseado na ação farmacológica estabelecida e nos mecanismos de ação propostos, incluindo uma imensa variedade de distúrbios oftalmológicos, gastrointestinais, urológicos, ortopédicos, dermatológicos, secretórios, dolorosos e cosméticos (SPOSITO, 2009).

3.3 MECANISMO DE AÇÃO DA TOXINA BOTULÍNICA

Os micro-organismos produtores das neurotoxinas botulínicas são diversos. Inicialmente eles foram designados como *Clostridium botulinum* e responsabilizados pela síntese de sete sorotipos de toxina nomeados de A-G. Mais tarde identificados como sete cepas de *C.botulinum* A, B, C, D, E, F, e G.7. O sorotipo G atualmente é atribuído ao *C. argentinense*. Dependendo do ecossistema em que as bactérias crescem e/ou produzem esporos, os tipos de *C. botulinum* afetam diferentes subconjuntos de espécies vivas. Muitas variantes são conhecidas pela cepa principal; além disto, algumas cepas sintetizam mais de um sorotipo de toxina botulínica como A e B; A e F; e B e F (SPOSITO, 2009).

De acordo com Sposito 2009, a toxina botulínica basicamente inibe a liberação exocitótica da acetilcolina nos terminais nervosos motores levando a uma diminuição da contração muscular.

Normalmente, nosso cérebro envia mensagens elétricas a nossos músculos para que se contraiam e se mexam. A mensagem elétrica é transmitida ao músculo através de uma substância chamada acetilcolina. A toxina age bloqueando a liberação de acetilcolina e, como resultado, o músculo não recebe a mensagem para se contrair. Isto significa que os espasmos musculares param ou reduzem após o uso. A toxina botulínica bloqueia a transmissão neuromuscular por meio de um processo de três passos. Acredita-se ser seguido pelo florescimento de novas terminações axônicas, que resulta no restabelecimento da transmissão neuromuscular (ALLERGAN, 2005).

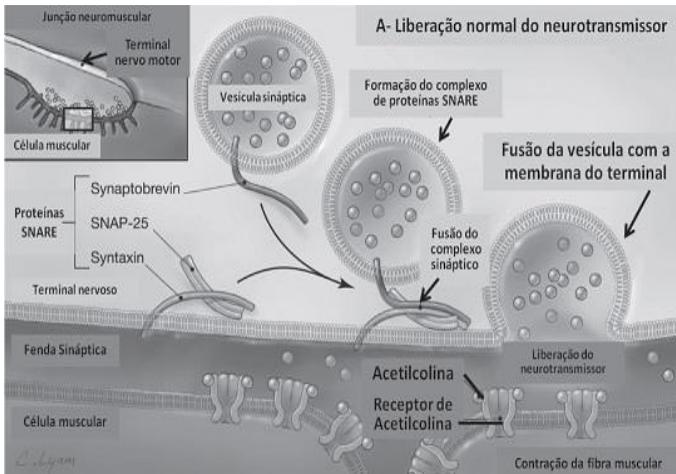


Figura 1- Liberação normal do neurotransmissor. Fonte: Sposito, 2009.

Esta propriedade a torna útil, clínica e terapêuticamente, em uma série de condições onde existe excesso de contração muscular. As diferentes toxinas têm atividade farmacológica semelhante, mas propriedades sorológicas diferentes:

- Grupo I: toxinas A, B e F.

- Grupo II: toxinas B, E e F.
- Grupo III: toxinas C e D.
- Grupo IV: toxina G.

Todos os tipos de neurotoxina são sintetizados como polipeptídios singulares inativos, que são libertados após lise da bactéria. Proteases bacterianas clivam a toxina, ativando-a, havendo duas frações: uma cadeia pesada e uma cadeia leve, unidas por uma ligação dissulfídrica (entre resíduos de cisteína). A cadeia leve atua como uma endopeptidase de zinco, com atividade proteolítica no N-terminal. A cadeia pesada tem especificidade colinérgica e promove a translocação da cadeia leve, através da membrana endossomal do neurotransmissor (ARAÚJO, 2008).

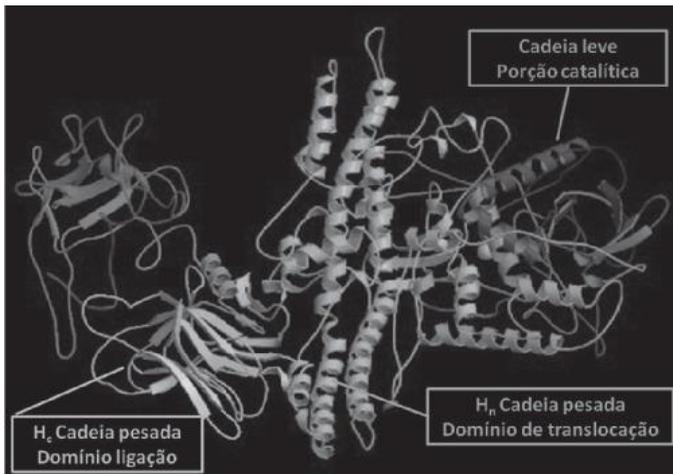


Figura 2 - Representação tridimensional da TXB-A. Fonte: Allergan, 2003.

A toxina botulínica é absorvida através do trato gastrointestinal (TGI), atingindo a corrente sanguínea e é transportada até os terminais neuromusculares.

Se a via de infecção for através da pele lesionada, a toxina é transportada ao sistema linfático e daí levada aos terminais neuromusculares. A afinidade pelo tecido nervoso varia com o tipo de neurotoxina, sendo o tipo A a que maior afinidade apresenta. É essencial que a toxina penetre o terminal nervoso, de forma a exercer o seu efeito. Esta internalização é feita, em alguns segundos, por um mecanismo envolvendo as vesículas endocíticas/lisossomais, mediado por receptores. Este processo é independente do cálcio, é dependente de energia e parcialmente, de estimulação nervosa (ARAÚJO, 2008).

A toxina botulínica liga-se à membrana neuronal, na terminação nervosa em nível da junção neuromuscular, e desloca-se para o citoplasma do terminal axônico, onde bloqueia a transmissão sináptica excitatória, provocando paralisia flácida (ARAÚJO, 2008).

Nos últimos anos, isto tem sido aplicado a nível terapêutico em diversos distúrbios, especialmente em nível muscular e de secreção glandular. As toxinas A e B são aplicadas terapêuticamente numa dose muito mais baixa que aquela que provoca doença. O neurônio invadido pela toxina, após algum tempo é reativado, visto que há certa regeneração neuronal, por isso, são necessárias várias administrações de toxina em tempos controlados (ARAÚJO, 2008).

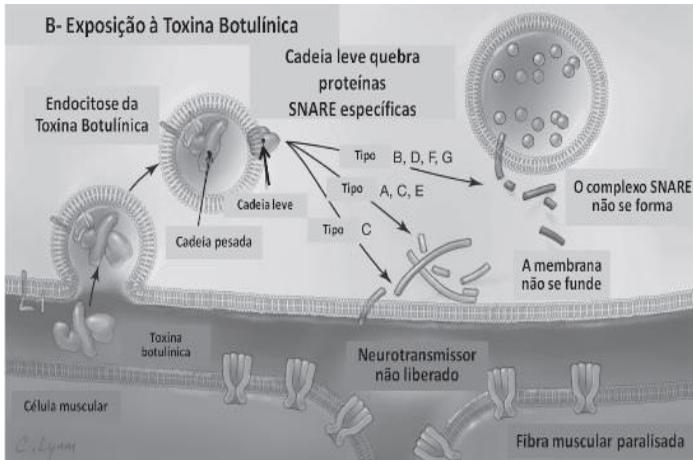


Figura 3 - Bloqueio da liberação do neurotransmissor sob a ação da toxina botulínica. Fonte: Sposito, 2009.

A dor muscular é transmitida por fibras aferentes nervosas do grupo III e IV para o sistema nervoso central que processa a quantidade, intensidade, duração e localização do estímulo nocivo. O uso em excesso de uma musculatura por movimentos repetitivos ocasiona traumatismos que geram contração muscular localizada e liberação de substâncias algogênicas promovendo dor local. Essa disfunção muscular provoca liberação excessiva de acetilcolina e uma exacerbada crise de energia é perpetuada dentro da banda tensa muscular.

A especificidade da TXB A para neurônios colinérgicos na presença de receptores específicos faz com que ela iniba também outros neurotransmissores como a norepinefrina nos nervos motores e neuromediadores incluindo adrenalina, noradrenalina e CGRP trazendo benefícios em relação à sintomatologia dolorosa. A TXB A também suprime a liberação de substância P, um neuropeptídeo envolvido na inflamação neurogênica e na gênese de distúrbios da dor, e a liberação de glutamato, outro neurotransmissor envolvido na nocicepção periférica e no

corno dorsal da medula espinal. (DALL' ANTONIA et al., 2013)

3.4 PREPARO DA TOXINA

A toxina é apresentada em frasco-ampola contendo 100 U de toxina em pó na forma liofilizada. No momento da aplicação se faz a diluição em solução salina 0,9% estéril sem conservante. Sob a forma liofilizada deve ser armazenada em congelador.

3.5 USOS TERAPÊUTICOS

A toxina botulínica é um novo método terapêutico usado pelos cirurgiões dentistas para pacientes acometidos por DTM (disfunção temporomandibular), bruxismo, cefaléia tensional, dor orofacial, sorriso gengival, queilite angular, sorriso assimétrico, hipertrofia de masseter, pós operatório de implantes, e também na sialorréia.

3.5.1 Disfunção Temporomandibular (DTM)

A DTM, de acordo com Tommasi (1997), é um termo utilizado para reunir um grupo de doenças que acometem os músculos mastigatórios e estruturas adjacentes. Um desequilíbrio entre a articulação temporomandibular (ATM) e a articulação alveolodentária, juntamente com a ação desequilibrada dos músculos mastigatórios, levam a esta disfunção miofascial. Pacientes com DTM podem apresentar, como principal sintoma, dor miofascial associada com função mandibular alterada. A dor normalmente localiza-se na área pré-auricular, irradiando-se para a região temporal, frontal ou occipital. Pode apresentar-se como cefaléia, otalgia, zumbido nos ouvidos ou mesmo dor dentária (NEVILLE *et al.*, 2003).

Uma droga que começou a ser utilizada para o tratamento da DTM é a toxina botulínica tipo A (FREUND & SCHWARTZ, 1998; FREUND *et al.*, 1999; LINDERN, 2001). Embasada na teoria da síndrome dolorosa de disfunção miofascial (TRAVELL *et al.*, 1942), a toxina promove um relaxamento da musculatura, propiciando uma diminuição da dor. As quantidades de Toxina Botulínica tipo A a serem administradas são mínimas e oferecem um grande potencial no tratamento de uma grande variedade de distúrbios associados à hiperatividade muscular. (ALLERGAN, 2005).

Apesar de sua eficácia ter sido mostrada em muitos trabalhos (CHESHIRE *et al.*, 1994; FREUND & SCHWARTZ, 1998; FREUND *et al.*, 1999; LINDERN, 2001), há autores que não acreditam na relação entre a toxina botulínica e a melhora do quadro algico (WHEELER *et al.*, 1998; CLARK, 2007). Ernberg *et al.*, 2011, realizaram um estudo randomizado sobre a eficácia da toxina botulínica tipo A na dor miofascial persistente. Participaram vinte e um pacientes com DTM, sem alívio adequado da dor, após tratamento convencional. Os resultados não indicaram um efeito clínico relevante da toxina botulínica tipo A em pacientes com dor miofascial persistente. (AMANTÉA *et al.*, 2003)

Em outro estudo, Kurtoglu *et al.* (2008), avaliaram pacientes com dor miofascial, e concluíram que a injeção de toxina botulínica tipo A, diminui o potencial de ação muscular em 14 dias. Os pacientes também mostraram melhora da dor e do estado psicológico.

Von Lindern, Niederbagen e Bergé (2003) testaram o potencial terapêutico da toxina botulínica tipo A na melhora da dor muscular por hiperatividade dos músculos mastigatórios, concluindo que esta toxina é eficaz. A maior crítica ao estudo se atribuiu à avaliação da dor. Apesar do número significativo de pacientes na amostra, os autores utilizaram apenas uma escala visual analógica para avaliar a dor. Esse tipo de aferição, isolada, compromete a avaliação

do quadro clínico dos pacientes. Quanto a outras falhas metodológicas, não houve mascaramento dos avaliadores; a taxa de seguimento e a análise por intenção de tratamento não puderam ser verificadas e não houve cálculo do poder estatístico.

No estudo desenvolvido por Amantéa *et al.* (2003), foi demonstrado que os efeitos colaterais decorrentes da aplicação da toxina botulínica são raros e, mesmo que existam, são transitórios, não acarretando maiores problemas aos pacientes. Apesar de a literatura confirmar a eficácia da toxina botulínica tipo A, tais estudos ainda necessitam de um maior aporte científico. Brandão *et al.* (2010), relataram que a não significância estatística de alguns estudos faz com que a inferência dos resultados seja limitada, porém não descarta os resultados do tratamento com essa droga, havendo necessidade de futuros estudos com amostras mais representativas.

A artrocentese é uma intervenção cirúrgica menos invasiva do que a artrotomia aberta para aliviar o desconforto e disfunção associada com casos crônicos de desarranjo interno da ATM. A injeção intramuscular de toxina botulínica, como adjuvante da artrocentese da ATM deu resultados encorajadores em termos de duração de melhora, o que sugere que pode haver uma sinergia entre os dois processos (MAJID, 2009 *apud* FREUND *et al.*, 2003).

O estudo recente de Magali Dall'Antonia e colaboradores, 2013, faz uma revisão de literatura sobre a ação da toxina botulínica nos músculos mastigatórios em caso de dor, com levantamento nas bases de dados Pubmed, LILACS e BVS, de 2000 a abril de 2012. A partir de 6 artigos, 5 mostraram que o grupo de estudo e o grupo controle obtiveram o mesmo resultado em relação à dor e à melhora de amplitude de movimento. Foi concluído também que o uso da TXB A não se mostrou mais eficiente no tratamento da dor miofascial do que os tratamentos convencionais já estabelecidos, pois existem poucos estudos randomizados, duplamente encoberto ou controlados com

placebo, o que faz com que haja muitas controvérsias a respeito de sua eficácia. Os autores falam que mais estudos são necessários para buscar aprimorar a compreensão da fisiopatologia dos distúrbios de dor de longa duração e os mecanismos pelos quais a TXB pode modificar a dor, além da viabilidade de sua aplicação em pacientes refratários de dor miofascial, concomitante ao tratamento com terapias físicas.

Percebe-se que temos uma divisão de opiniões, parte dos estudos demonstrou a eficácia da toxina no tratamento paliativo da DTM mesmo sendo essa uma doença multifatorial normalmente associada a fatores psicológicos, estruturais e posturais, que desequilibram a oclusão, os músculos mastigatórios e a articulação temporomandibular, e outros estudos que relatam que o que consta na literatura não é suficiente para afirmar a eficácia.

3.5.2 Bruxismo

Rodrigues *et al.* (2006), definiram o bruxismo como o contato estático ou dinâmico dos dentes, em momentos outros que não aqueles que ocorrem durante as funções normais da mastigação ou deglutição, estando sempre associado a um estado emocional alterado do paciente, ou seja, o stress. Este hábito parafuncional constitui um dos mais difíceis desafios para a odontologia restauradora e, em alguns casos, produz reflexos no periodonto, nos músculos mastigatórios, na articulação temporomandibular. Pode também causar dor de cabeça, alterações comportamentais e psicológicas, sendo muito difícil sua resolução, dependendo da gravidade do desgaste produzido.

A Toxina Botulínica (TXB) pode ser uma alternativa a mais para o tratamento do bruxismo segundo vários autores, é segura e efetiva no tratamento de diversas formas de distúrbios neurológicos o que favorece a sua indicação. Entretanto, este tratamento apresenta desvantagens como o alto custo, requer profissional que domine conceitos de

farmacologia e com bom conhecimento de anatomia, e deve ser indicado para casos de bruxismo severo (Tan, 2000).

De acordo com Aloé *et al.* (2003), o efeito clínico da TXB-A no bruxismo secundário é observado em aproximadamente dois a quatro dias após a injeção, haja visto que os efeitos benéficos duram cerca de quatro meses com redução dos sintomas diurnos e da hipertrofia muscular dos masseteres e dos temporais. Um estudo realizado no ano 2000 relatou o uso de TXB-A em 18 pessoas com hábito de ranger dentes, refratário aos demais tipos de tratamento seja clínico ou odontológico. A TXB-A nas doses de 25 MU a 100 MU foi eficiente para eliminação dos sintomas (Tan, 2000). Entretanto, não existem estudos em longo prazo comprovando a eficácia de TB para o tratamento de bruxismo primário ou secundário (ALOÉ *et al.*,2003).

Guarda-Nardini e colaboradores (2008) analisaram a eficácia da toxina botulínica no tratamento da dor miofascial em pacientes que desenvolveram bruxismo. Um total de 20 pacientes, 10 homens e 10 mulheres na faixa etária de 25 a 45 anos, com diagnóstico clínico de bruxismo e dor miofascial dos músculos mastigatórios foram aleatoriamente designados para um tratamento em grupo. Análise descritiva mostrou que melhorias tanto na dor objetiva (amplitude dos movimentos mandibulares) quanto subjetiva (dor em repouso ou durante a mastigação), variáveis de resultados clínicos, foram maiores no grupo tratado com toxina botulínica do que no grupo tratado com placebo. As diferenças não foram significativas em alguns casos devido ao pequeno tamanho da amostra. Os resultados do presente estudo apoiaram a eficácia da toxina botulínica tipo A.

Lee *et al.* (2010), fizeram um estudo no qual doze indivíduos que relataram bruxismo noturno foram recrutados para um estudo clínico randomizado duplo cego. Seis deles foram injetados com toxina botulínica em ambos os masseteres, e seis com solução salina. Os resultados sugerem que a injeção de toxina botulínica reduz o número de eventos

de bruxismo e suporta o uso da toxina como um tratamento eficaz para o bruxismo noturno.

De acordo com Hoque e McAndrew (2009), um tratamento atual do bruxismo envolve a injeção bilateral de Botox para os músculos masseter e temporal. Outro método inclui a injeção de Botox bilateralmente, exclusivamente para o masseter na região imediatamente superior ao ângulo da mandíbula. Embora não seja conhecido como método mais eficaz, este tratamento pode proporcionar alívio durante quatro a seis meses ou, em alguns casos, pode levar a resolução total do bruxismo. Botox também pode funcionar para inibir mecanorreceptores periodontais, que pode fornecer uma solução para os problemas de fechamento de mandíbula. Os efeitos colaterais incluem dor no local da injeção e leve salivação.

3.5.3 Cefaléia Tensional

Outra possível aplicação da toxina botulínica é no tratamento da cefaléia tensional que se constitui num dos tipos mais frequentes de dor de cabeça, embora, etiologicamente mal compreendida. Ocasiona uma série de comportamentos de evitação que desencadeiam conseqüências físicas, sociais e psicológicas nos indivíduos afetados. Segundo Flores, 2004, embora a aplicação local de toxina botulínica também venha sendo empregada na redução dos sintomas da crise, algumas pesquisas apontam que injeções de toxina botulínica, no escalpo e pescoço de pacientes com cefaléia tensional crônica, não se mostraram mais efetivas, no sentido de aliviar a dor de cabeça, do que injeções de placebo. No entanto, mostraram-se eficazes em reduzir a atividade de contração muscular nessas áreas do corpo.

No trabalho de Menezes *et al.* (2007), todos os pacientes com diagnóstico de enxaqueca foram avaliados consecutivamente na clínica de dor craniofacial do Hospital Universitário Professor Edgard Santos - Universidade

Federal da Bahia. Os pacientes com o diagnóstico de enxaqueca foram submetidos a um questionário padronizado e exame neurológico, a fim de identificar co-morbididades e drogas já utilizadas. O paciente classificado como refratário a três classes de medicamentos teve como sugestão médica o uso da toxina botulínica tipo A. Enxaqueca foi definida de acordo com critérios da Classificação Internacional de Transtornos da Cefaléia. Os pacientes foram considerados refratários depois de usar três classes de medicamentos profiláticos, pelo menos um ano sem melhora. A melhora mais importante foi observada no prazo de 30 dias, mas a intensidade e frequência da dor de cabeça reduziram até o final de três meses de acompanhamento. Os efeitos colaterais da TXB-A foram leves e auto-limitados. Foi concluído, portanto, que a toxina botulínica tipo A parece ser um tratamento seguro e eficaz para pacientes com enxaqueca refratária.

Santos *et al.* (2007), relatou que em diversos estudos pilotos injeções de toxina botulínica em músculos pericraniais possuem efeito profilático para a cefaléia tensional, entretanto, é necessário que estes estudos sejam ratificados em maiores populações para que se tenha utilização segura desta terapêutica.

Freund e Schwartz (2000) realizaram um estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado comparando medidas de resultados em 26 pacientes que sofriam de dor de cabeça crônica posterior a lesão de estiramento dos músculos e ligamentos do pescoço para além dos limites normais. Em seus resultados o grupo de tratamento mostrou melhoria significativa da dor e da amplitude de movimento. O grupo placebo não demonstrou alterações estatisticamente significativas em qualquer momento pós-tratamento. Estes resultados demonstraram que a toxina é eficaz na redução da dor em pacientes com cefaléia tensional.

3.5.4 Dor orofacial

A Associação Internacional para Estudo da Dor (IASP) define a dor como uma experiência sensorial e emocional desagradável, associada a um dano tecidual real ou potencial ou descrita em termos de tal dano. Nos termos dessa definição, não apenas os componentes físico e químico envolvidos no evento doloroso são considerados, mas também os aspectos subjetivo e psicológico, que são cruciais na compreensão da queixa dolorosa, especialmente, em pacientes com dor crônica (OLIVEIRA *et al.*, 2003). Sendo assim, a dor é a segunda causa de procura por assistência médica e corresponde a 80% das consultas dos profissionais da área da saúde. O impacto biopsicossocial e o sofrimento humano são incalculáveis.

Apesar dos avanços em conhecimentos e da tecnologia em diversas áreas da medicina, incluindo o melhor entendimento da fisiologia e anatomia, fisiopatologia, métodos de investigação diagnóstica e de tratamento, ainda não há controle adequado da dor crônica. O espasmo ou aumento de tensão muscular é bastante comum em doentes com dor crônica. A diminuição dos espasmos musculares devido à redução da isquemia e da ativação dos nociceptores pode contribuir para a melhora clínica (YENG *et al.*, 2012).

De acordo com Colhado *et al.*, (2009), uma das formas de tratamento da dor facial crônica na Odontologia é fazendo o uso da Toxina Botulínica. A injeção muscular da toxina, em dose e localização apropriadas, provoca desnervação química parcial e diminuição da contratatura, sem ocasionar paralisia completa. Quando esse tecido é glandular tem-se o bloqueio da secreção.

Um estudo feito por Nixdorf *et al.*, 2002, teve a finalidade de determinar se a toxina botulínica do tipo A foi eficaz para o tratamento de dor crônica moderada a severa nos músculos mandibulares de mulheres e concluiu que os resultados não suportam o uso de TBX-A no tratamento da dor de intensidade moderada a severa nos músculos mandibulares nesta população de pacientes. O estudo de

Kong e associados (2007), relatou benefício na infiltração com toxina botulínica tipo A na musculatura peri-articular no alívio das queixas álgicas, particularmente nos casos em que há espasticidade associada.

Diversos estudos têm investigado o uso de Botox para o tratamento da dor miofascial, com positivas conclusões. Acquadro e Borodic (1994) relataram melhora da dor miofascial e sintomas de dor de cabeça por tensão após apenas duas injeções com quatro semanas de intervalo, administradas no músculo trapézio e esplênio. Freund e colaboradores, 1999, encontraram uma diferença estatisticamente significativa na melhora da dor, sensibilidade, função, e abertura de boca em um grupo de 46 pacientes com oito semanas de acompanhamento. Da mesma forma, Porta (2000), comparou os efeitos do Botox aos de uma injeção de anestésico local com antiinflamatório esteroide administrados em 40 pacientes com dor miofascial e relatou uma melhora significativa após 60 dias no grupo da toxina botulínica.

Em um estudo único-cego e controlado por placebo, Lindern *et al.*, (2003), relatou uma decréscimo significativo da dor após as injeções de Botox em 90 pacientes com dor facial crônica. Já no estudo de Piovesan *et al.*, (2011), o objetivo foi investigar se a neurotoxina botulínica tipo A tinha um efeito preventivo antinociceptivo em modelo de dor induzida por formalina orofacial (FT). Animais pré-tratados com toxina botulínica tipo A no primeiro protocolo (oito por subgrupo dia) mostraram reduzidas pontuações inflamatórias ($p = 0,011$). Para os outros grupos não houve resultados significativos quando observados em qualquer fase. A atividade motora foi semelhante nos dois grupos. TBX-A mostrou-se eficaz em prevenir a dor inflamatória até oito dias após o primeiro tratamento, um efeito não reproduzido após administração da segunda dose.

Nos estudos de Huerta *et al.*, em 2010, afirma-se que a toxina botulínica tipo A em pacientes com síndrome dolorosa miofascial crônica é eficaz na redução da

intensidade da dor, aumentando assim a sua funcionalidade e sua qualidade de vida.

3.5.5 Sorriso Gengival

De acordo com Pinheiro *et al.* (2011), há um crescimento cada vez maior de pacientes que buscam resolução de problemas estéticos relacionados ao sorriso. O sorriso gengival é caracterizado por uma exposição de gengiva maior que 3 mm durante o sorriso. Seu aparecimento pode estar relacionado à erupção passiva alterada, hiperplasia gengival causada por placa ou medicamentos, lábios superiores curtos ou hiperativos, excesso vertical de maxila e extrusão dento alveolar. Quando a etiologia se refere somente à presença de lábios superiores curtos ou hiperativos, geralmente nenhum tratamento cirúrgico periodontal é indicado ou pode-se usar toxina botulínica, cujo resultado dura em média seis meses. Com cuidados, TBX-A pode ser uma alternativa de tratamento eficaz para pacientes com exposição gengival excessiva causado por hiperatividade dos músculos elevadores do lábio (HWANG *et al.*, 2009). O transtorno estético pode ser corrigido pela injeção de toxina na área de exposição gengival e nos respectivos músculos envolvidos a fim de promover uma paralisia da musculatura (MANGANELLO, 2000).

Em um trabalho realizado em 2010, foram feitas diferentes aplicações para cada tipo de exposição gengival com base nos principais músculos envolvidos. Com o auxílio de dois programas de computador, a área da gengiva exposta foi medida antes e após a aplicação da toxina botulínica, para avaliar o nível de resposta. Houve uma diminuição no grau de exposição gengival em todos os pacientes. A melhor média geral obtida foi de 75,09%. Dois pacientes apresentaram efeitos adversos leves que foram facilmente corrigidos com doses adicionais de toxina botulínica do tipo A. Para este estudo, não houve o cálculo do tamanho da

amostra e não há análise estatística dos autores. Os autores concluíram que é importante identificar o tipo de exposição gengival e os principais músculos envolvidos. A toxina Botulínica do tipo A mostrou-se eficaz e segura para uso em correção de exposição gengival (MAZZUCO; HEXSEL, 2010).

Um estudo propôs usar um ponto de injeção segura e reprodutível para a toxina botulínica-A (BTX-A) como um método complementar para o tratamento do sorriso gengival, determinado por uma avaliação das características morfológicas. Foram feitas aplicações no músculo elevador do lábio de 50 hemi-faces de 25 cadáveres adultos (13 do sexo masculino, 12 do sexo feminino; idades 47-88 anos). Relações topográficas e as direções dos músculos elevadores do lábio (levantador do lábio superior, levantador do lábio superior e asa do nariz, e zigomático menor), foram investigados. Possíveis pontos de injeção foram examinados através do estudo de inserção pré-determinada na superfície dos locais marcados. A eficácia clínica do ponto de injeção foi demonstrada em casos selecionados, com ou sem seleção de casos ortodônticos. Com cuidados, TXB-A pode ser uma alternativa de tratamento eficaz para pacientes com exposição gengival excessiva causada por hiperatividade dos músculos elevadores do lábio. (HWANG *et al.*, 2009)

De acordo com o estudo de Macedo 2012, recentemente a injeção de toxina botulínica tem sido sugerida para tratamento de hipermobilidade do lábio superior (Polo, 2008), porém esse método garante benefícios provisórios. É amplamente usada na prevenção e correção de mudanças causadas pela contração muscular dos terços médio e inferior da face e pescoço (Hexsel et al., 2003). Tratamentos por gengivoplastia, ortodontia, cirurgia ortognática e ressecção óssea são procedimentos altamente complexos, de alto custo e tempo considerável e têm sido menos frequentemente recomendados. Em contraste, a toxina botulínica representa um método simples, rápido e efetivo para a correção estética do sorriso gengival. Mazzuco et al.

(2010), citaram outros fatores que consideram a toxina como terapia de primeira linha. São eles a facilidade e segurança durante a aplicação, o uso de rotação reduzida e a rápida ação, baixo risco e efeito reversível. Este último fator é particularmente interessante em casos onde o tratamento ortodôntico ou procedimento cirúrgico são recomendados, permitindo efeito estético previamente ao procedimento invasivo.

Sevilha (2011), em seu estudo concluiu que a toxina Botulínica do tipo A mostra-se como uma excelente alternativa de tratamento para exposição gengival, devendo ser indicada e aplicada por profissional experiente.

3.5.6 Sialorréia

A sialorréia é o aumento do fluxo salivar que ultrapassa a margem da boca, de forma involuntária e passiva, devido a uma inabilidade de manuseio da secreção oral. Normalmente ocorre até os dois anos de idade e ocasionalmente entre os 4 e 6 anos durante a dentição; tende a cessar após a fase de maturação da cavidade oral, sendo considerada patológica quando permanece após essa fase (CORSO, 2011, *apud* MENINGAUD, 2006).

De acordo com Hoque e McAndrew 2009, a sialorréia se apresenta em muitos distúrbios neurológicos, incluindo paralisia cerebral infantil, doença de Parkinson e esclerose lateral amiotrófica. Muitos pacientes usam fármacos anticolinérgicos (glicopirrolato, propanteline e escopolamina) para tratar estas doenças, estas drogas trabalham para bloquear receptores colinérgicos muscarínicos, particularmente M3. Infelizmente, essas drogas anticolinérgicas têm efeitos secundários adversos associados que incluem prisão de ventre, retenção urinária, cansaço, irritabilidade e sonolência. Outra opção para o tratamento da sialorréia inclui o cirúrgico, remodelando a rota do duto da glândula submandibular. A irradiação, aparelhos removíveis que promovem o movimento da língua

e dos lábios, e motor oral ou terapia comportamental também podem ser utilizados para tratamento. Como uma terapia alternativa, o Botox é injetado nas glândulas salivares, inclusive as glândulas parótidas e submaxilares, para inibir a estimulação dos receptores colinérgicos. Isto resulta numa redução de saliva produzida e segregada. Os pacientes continuam a manter uma taxa basal de secreção, evitando, assim, a boca seca e subsequente risco de cárie dentária e infecções orais. Geralmente o efeito dura de um mês e meio a seis meses. Efeitos adversos, embora raros, incluem ligeira xerostomia, disfagia e dificuldade ao mastigar.

Costa *et al.* (2008), fez um estudo clínico prospectivo não randomizado com análise estatística realizada através do Teste de Fisher e do Teste qui-quadrado da aplicação de TXB tipo A, guiado por ultrassonografia, no tecido glandular das parótidas e submandibulares de 22 pacientes. Esses pacientes foram comparados a um grupo controle compostos por 20 pessoas com características semelhantes. A avaliação subjetiva foi realizada através da aplicação do questionário de Thomas-Stonell & Greenberg de 1988. Seus resultados mostraram que a diminuição da sialorréia foi observada em todos os pacientes entre o terceiro e o vigésimo primeiro dia após a aplicação da toxina. Em dois pacientes foram observadas glândulas parótidas multicísticas, sendo que, nestes, a diminuição da sialorréia foi mínima. Observou-se melhora significativa dos pacientes tratados com toxina botulínica em relação ao grupo controle ($p < 0,001$). Concluíram que o tratamento mostrou-se eficaz, com ausência de complicações com a técnica empregada, ausência de alterações à ultrassonografia nas glândulas parótidas e submandibulares após o terceiro mês da aplicação; os pacientes com glândulas salivares multicísticas apresentaram piores resultados.

Savarese, *et al.* (2004); Banerjee, *et al.* (2006) e Alrefai, *et al.* (2009) mostraram em seus estudos que com a aplicação da toxina em glândulas salivares para diminuição

da sialorréia, ocorre uma melhora significativa na frequência e severidade da mesma, assim como na qualidade de vida destes pacientes. Acredita-se que a toxina botulínica tipo A é eficaz para o tratamento da sialorréia, no entanto, foi encontrado apenas um estudo de nível de evidência II na literatura, sendo assim, mais estudos avaliando a melhor dose a ser usada, bem como dar seguimento em longo prazo são necessários (CORSO, 2011).

3.5.7 Espasmo hemifacial

Espasmo hemifacial é o resultado de involuntárias, irregulares ou crônicas contrações (espasmos) dos músculos inervados pelo nervo facial (VII nervo craniano) do mesmo lado da face. Na maioria das vezes, é causada pela compressão do nervo cercado os vasos sanguíneos após a sua saída a partir do tronco cerebral. O tratamento comum de espasmo hemifacial inclui a terapia de medicamentos, embora a longo prazo estes medicamentos tendem a ser ineficazes. Neurocirurgia, descompressão microvascular também têm sido utilizados como tratamentos. Botox tem proporcionado alívio para pacientes que sofrem de espasmos hemifaciais. O orbicular, corrugador, frontal, zigomático, bucinador e depressor do ângulo da boca são os músculos normalmente injetados para o alívio. Normalmente, o músculo orbicular da boca não é injetado devido ao potencial de risco de paralisia da boca. O tratamento parece ser eficaz ao longo de vários anos, com efeitos colaterais temporários que incluem eritema, equimose, olhos secos e fraqueza do músculo facial. (HOQUE E MCANDREW, 2009).

3.5.8 Hipertrofia de masseter

A hipertrofia do músculo masseter é um desenvolvimento excessivo, uni ou bilateral, do músculo, levando na maioria dos casos a um desconforto estético para o paciente. A hipertrofia de masseter normalmente é

acompanhada por esporão ósseo que se estende posteriormente ao ângulo mandibular, proporcionando aos pacientes um aspecto de rosto quadrangular. O paciente normalmente procura atendimento com queixa de aumento de volume uni ou bilateral em região de ramo mandibular. Raramente há história de dor, e se presente é bem definida e localizada (MANGANELLO *et al.* 2000).

De acordo com Hoque e McAndrew 2009, a hipertrofia massetéica é frequentemente associada com bruxismo. Tratamentos anteriores têm provocado remoção cirúrgica de grandes quantidades da porção medial do músculo através de uma abordagem intra-oral ou extra-oral. As desvantagens deste tratamento incluem os riscos associados com a anestesia geral, hemorragia pós-operatória, edema, hematoma, infecção, cicatrizes e dano do nervo facial. Botox é injetado por via subcutânea para o músculo masseter. Isto proporciona uma denervação dos músculos que resulta em atrofia. Embora os efeitos possam durar de 3 a 18 meses, pode ser necessário repetir injeções.

3.5.9 Sorriso assimétrico

De acordo com Hoque e McAndrew 2009, assimetrias faciais surgem a partir de uma infinidade de razões. Existem três tipos: 1) Assimetria facial adquirida: pode ser o resultado de um acidente médico ou físico; 2) Parotidectomia ou outras cirurgias que podem também causar lesão do nervo facial; 3) Assimetria facial hereditária caracterizada por ter os músculos de um lado da face significativamente mais fortes ou mais fracos do que os músculos do lado oposto. Até o momento, não houve nenhuma solução para o problema além do uso de Botox. Uma injeção de Botox nas fibras musculares do músculo depressor do lábio inferior (o músculo responsável pela assimetria do lábio inferior) produz um relaxamento suave do músculo resultando em um sorriso simétrico.

3.5.10 Implantes dentários e Cirurgia

Pacientes com implantes poderão ser beneficiados com tratamento por Botox pré-cirúrgico. Depois de vários implantes ou quando os implantes de carga imediata são colocados, a ósseo-integração pode ser impedida por forças funcionais excessivas em pacientes com hábitos para-funcionais. O sobre carregamento dos implantes resulta em falha do implante por afrouxamento dos seus componentes ou prevenção de ósseo-integração. O relaxamento muscular obtido com o uso profilático do Botox em injeções nos músculos da mastigação pode favorecer o procedimento implantológico, permitindo que estruturas de implantes ósseo-integrados melhorem.

A Sobrecarga sobre a musculatura, nos casos de fraturas ósseas, pode impedir a formação de calo de fratura. O relaxamento muscular obtido com o uso profilático de injeções de Botox nos músculos da mastigação pode ser benéfico, permitindo a consolidação da fratura em um ambiente mais estável. (PRADEEP *et al.*, 2011).

Forças excessivas criadas pelo apertamento parafuncional impedem a cura e reconexão de gengiva e do osso na boca causando trauma. Baixas doses de Botox podem potencialmente limitar o apertamento e a sua intensidade e assim permitir que os tecidos traumatizados se curem. Altas doses podem ser usadas como uma "tala farmacêutica", limitando a contração muscular antes de redefinir e durante a reabilitação após a fratura do osso facial, por exemplo, fratura do côndilo mandibular.

O apertamento contribui para o trauma periodontal, assim limitando o apertamento antes e depois da cirurgia periodontal podemos beneficiar o processo de reparo e cura. A utilização de uma tala é muitas vezes contra-indicada porque os dentes devem ser funcionais durante a reparação tecidual. Com a perda óssea significativa, as forças excessivas podem comprometer a estabilidade dental e contribuir para o afrouxamento dental. O mesmo se aplica

em um paciente com perda óssea associada com doença periodontal avançada ou osteoporose e uma mordida forte. (PRADEEP *et al.*, 2011).

Kayikvioglu *et al.*, 2003, analisaram prospectivamente o uso de BOTOX em cinco pacientes como um complemento à cirurgia de fixação de fratura zigomática, em uma tentativa de reduzir o número de locais de fixação e para evitar o deslocamento do osso zigomático. No pré-operatório 100 U de BOTOX foi injetado no músculo masseter do lado fraturado. Após 12-48 h de injeção, os pacientes foram operados e a denervação muscular foi confirmada por EMG (eletromiografia). A paralisia temporária do músculo masseter não resultou em complicações. O grupo Kayikvioglu também encontrou benefícios semelhantes para o tratamento de Botox como adjunto para a redução cirúrgica de fraturas do côndilo mandibular.

3.5.11 Armazenamento e Produção

A toxina botulínica é fornecida em frascos de vidro esterilizados, tendo sua potência expressa em unidades, devendo ser diluída em solução salina estéril, imediatamente antes da injeção. O produto americano está na concentração de 100 U, já o inglês está na concentração de 500 U. É importante salientar que a produção de tal medicamento atualmente é restrita a dois laboratórios: um nos Estados Unidos e o outro na Inglaterra (AMANTÉA *et al.*, 2003).

3.5.12 Complicações

O Botox tem uma grande margem de segurança. Os efeitos secundários mais importantes relatados para uso cosmético de BTX incluem complicações locais, imunogenicidade e alergias. Anticorpos neutralizantes para as toxinas podem levar à perda do efeito do tratamento. Resistência clínica a BTX-A foi estimada em 7%, e BTX-B

está sendo investigado como um agente terapêutico alternativo. Em teoria, como a albumina humana é usada na preparação de Botox, um paciente pode apresentar uma reação alérgica, mas nenhum caso foi relatado (MAJID, 2009).

Efeitos adversos, como dor, edema, eritema, equimose e de curto prazo hipoestesia podem ocorrer após a injeção de BTX-A. Outros eventos adversos relatados são blefaroptose, dor de cabeça e paralisia muscular perioral (MAJID, 2009).

Em aplicações terapêuticas, as complicações foram locais e relativamente leves, como dor, eritema, equimose da região injetada, olhos secos, edema da boca, ptose palpebral, fraqueza muscular, assimetria da expressão facial durante movimentos faciais dinâmicos, hipossalivação, disfagia transitória, abertura limitada da boca, regurgitação nasal e fala nasal, dor de cabeça, visão turva, tonturas, dores de estômago, infecção, fraqueza no pescoço, alterações na voz, dificuldades na mastigação e respiração, risco de aspiração, deslocamento recorrente da mandíbula, disartria, cálculos salivares e lesões locais das artérias carótidas ou ramos do nervo facial. Efeitos secundários sistêmicos são raramente descritos, em geral, não relacionados com a dose, e podem incluir fraqueza transitória, fadiga, náusea e prurido. Síndromes gripais têm sido relatadas, mas são geralmente de curta duração. Alguns efeitos adversos, tais como hipossalivação e ou xerostomia e disfagia são mais frequentes após o tratamento com TXB-B de TXB-A (AMANTÉA *et al.* 2003; MAJID, 2009).

3.5.13 Contraindicações

Contraindicações à TXB-A são geralmente poucas. Em muitos estudos, não foram recebidas queixas sobre problemas sistêmicos associados a administração com finalidade plástica. Allergan, 2005, apresenta contraindicações ao uso Botox na gravidez, amamentação,

distúrbios da junção neuromuscular (miastenia grave, esclerose amiotrófica lateral, miopatias) e interações medicamentosas teóricas (aminoglicosídeos, quinidina, bloqueadores dos canais de cálcio, sulfato de magnésio, succinilcolina e polimixina). Outras contraindicações relatadas são síndrome de Eaton-Lambert e hipersensibilidade a TXB ou a um dos seus constituintes (AMANTÉA *et al.* 2003; MAJID, 2009).

3.5.14 Marcas comerciais



Figura 4 - BOTOX® Fonte: <http://www.botox-toxinabotulinica.com>



Figura 5 - DYSPORT® Fonte: <http://www.botox-toxinabotulinica.com/>



Figura 6 - PROSIGNE® Fonte: <http://www.botox-toxinabotulinica.com/>



Figura 7 - XEOMIN® Fonte: <http://www.botox-toxinabotulinica.com/>

4 DISCUSSÃO

A toxina botulínica ou BOTOX produz denervação química parcial do músculo, resultando em redução localizada da atividade muscular e pode ser usada como uma terapia única ou como um adjuvante de medicação oral.

De acordo com a revisão de Martínez, 2004, a toxina botulínica tem sido utilizada no tratamento de espasmo hemifacial, em aderências que aparecem durante a recuperação de parestesia facial e, extensivamente, no tratamento do torcicolo. Martínez fala que nesta patologia a toxina só é eficaz se houver conhecimento anatômico e neurofisiológico dos músculos envolvidos. Para hipertrofia do masseter, a aplicação nesta área foi descrita pela primeira vez em 1994, e desde então o seu uso se estendeu surpreendentemente, especialmente na Coreia. Para cefaléias tensionais, no início da década de 1990, Martínez cita que Binder observou que os pacientes com enxaqueca ou cefaléia tensional que receberam a toxina botulínica para fins cosméticos, relataram alívio ou desaparecimento da dor. Estes resultados foram posteriormente endossados por estudos clínicos. Martínez também relata que as limitações fundamentais da toxina botulínica são devido à duração média do seu efeito terapêutico. Durante o tratamento de patologias crônicas torna-se necessário a aplicação repetitiva da toxina normalmente a cada três meses, o que não só se torna incômodo, como também favorece o aparecimento de resistências. Martínez apresenta a conclusão de sua revisão falando que o futuro desejável destas terapias requer a obtenção de preparações com efeitos de duração diferentes, ou seja, espera-se que os efeitos de tais preparações, com o tempo, seja de duração mais longa, declarando que o efeito clínico está diretamente relacionado com a dose, que deve ser ajustada para cada caso em particular.

Hoque e McAndrew, 2009, fizeram um trabalho sobre as utilizações do Botox relacionadas com problemas

faciais como a saúde oral e comparou com os métodos tradicionais de tratamento. Foi feita uma revisão da literatura, com base em Ovídio e pesquisas PubMed, selecionando artigos que descrevem a injeção de toxina botulínica tipo A em áreas relacionadas com a cavidade oral e na face, excluindo fins cosméticos. Neste trabalho foi relatado que o botox é utilizado para bruxismo, sialorréia, espasmo hemifacial, hipertrofia massetéica, DTM, sorriso assimétrico, fístula salivar (relata que esse tipo de fístula é comum após a retirada de tumores na parótida, parotidectomia, e que algumas causam deformidades faciais, e com a injeção de botox diminui o fluxo salivar atrofiando a glândula, o que facilita a resolução da fístula), distonia oromandibular (precisa de mais estudos, mas é o tratamento de escolha e é eficaz, é a disfunção dos músculos envolvidos na mastigação, labial e lingual) e blefaroespasma (espasmos do músculo orbicular do olho). As complicações são semelhantes e relata que pode causar produção de anticorpos neutralizantes (IgG) contra a BTX-A (em injeções de mais de 200U dadas de uma vez ou injeções repetidas dentro de um mês de sessão de tratamento).

Percebe-se que o trabalho de Hoque e McAndrew é abrangente, falando sobre todos os tipos de patologia oral presentes na literatura em que a toxina botulínica pode ser utilizada, e assim como esta revisão, declaram que embora outras soluções tradicionais estejam disponíveis, a pesquisa mostra que o Botox é um tratamento viável para muitas disfunções da musculatura facial e oral. A toxina botulínica proporciona uma abordagem conservadora, rápida e indolor. Os pacientes não devem mais suportar cirurgias, tomar medicamentos, ou, em alguns casos, participar de modificações comportamentais que possam aliviar suas dores musculares e ou manter uma qualidade de vida adequada.

Rao, Sangur e Pradeep, 2011, explanam em sua revisão em quais patologias orais e maxiofaciais a toxina botulínica pode ser utilizada por cirurgiões-dentistas, como:

disfunção temporomandibular (DTM), implantes dentários e cirurgias, gengivas proeminentes, hipertrofia massetérica, espasmo mandibular, dor de cabeça, enxaqueca e neuralgia do trigêmeo, dor miofascial e dor de garganta. Comenta os trabalhos desenvolvidos por vários pesquisadores que comprovam o efeito benéfico do botox, fala também que a limitação do uso de tal medicamento é que a abordagem terapêutica utilizando o botox inibe a função mastigatória temporariamente e as forças da mastigação irão voltar aos níveis anteriores, uma vez que o efeito do fármaco tenha diminuído. Relata que o tratamento com botox é adequado para pacientes nos quais outras formas de tratamentos preventivos e medicamentosos tenham sido mal tolerados ou contra-indicados, pacientes que são refratários a outros tratamentos, populações especiais de doentes e pacientes que simplesmente preferem esse tratamento. Relata que é evidente com esses estudos que a aplicação da toxina botulínica na odontologia tem grande potencial, assim como na revisão de literatura apresentada.

Carvalho e colaboradores relatam que injeções de toxina botulínica são efetivas para diversas desordens clínicas que envolvam atividade muscular involuntária ou aumento do tônus muscular. Estudos recentes sugerem ainda que a toxina botulínica também desempenha um papel no alívio de dor pela inibição da liberação de CGRP (peptídeo relacionado ao gene da calcitonina) e da substância P, neuropeptídeos associados ao mecanismo de sensação dolorosa. Além disso, quando aplicada em tecidos glandulares, atuam no bloqueio da liberação de secreções.

Como podemos perceber a partir da revisão da literatura correspondente e da discussão feita no presente trabalho a TXB apresenta um potencial de emprego na área de atuação do cirurgião-dentista, como em casos de bruxismo, hipertrofia do masseter, disfunções têmporo-mandibulares, sialorréia, assimetria de sorriso, cefaléia, exposição gengival acentuada e, mais recentemente tem sido descrita a utilização profilática para a redução da força

muscular dos músculos masseter e temporal em alguns casos de implantodontia de carga imediata.

Persaud *et al.*, 2013 relata que o botox é mais conhecido pelo seu papel benéfico na estética facial, mas a literatura recente tem destacado o seu uso em várias condições médicas e cirúrgicas não cosméticas. O autor analisa as evidências atuais referentes ao uso de Botox na cabeça e no pescoço e a revisão da literatura foi realizada utilizando as bases de dados Cochrane Controlled Trials Register, Medline e EMBASE limitadas a artigos em inglês publicados 1980-2012. Os resultados sugerem que existe um nível de evidências da eficácia do Botox no tratamento da disфонia espasmódica, tremor essencial voz, dor de cabeça, distonia cervical, mialgia mastigatória, sialorréia, disfunções da articulação temporomandibular, bruxismo, blefaroespasma, espasmo hemifacial e rinite. Para dor de garganta crônica, há um nível de evidência para mostrar que Botox é ineficaz. Fala que os seus efeitos são temporários e podem ser classificados através da variação da dose e da frequência de administração. Abordando somente os temas falados no presente estudo, o autor cita que para cefaléia numerosos estudos multicêntricos controlados com placebo, duplo-cegos e apoiam o uso de Botox como um tratamento profilático para enxaqueca e a técnica envolve injeções nos músculos inervados pelos nervos faciais ou trigeminal e os estudos mostraram redução significativa de dor nos pacientes em que foi utilizado o botox e que os efeitos adversos, incluindo parestesias, rigidez do pescoço, fraqueza muscular e dor de garganta podem ocorrer em locais de injeção, mas foram mínimos. Para dor mastigatória é revelado que três ensaios clínicos randomizados mostram que o Botox é mais eficaz do que o placebo (solução salina) e que há diminuição significativa de dor. Sobre a nevralgia do nervo trigêmeo, três estudos mostram que a maioria dos doentes reportaram redução ou até mesmo desaparecimento da dor. Para sialorréia (que pode ocorrer em pacientes com doenças neurológicas), os estudos mostram que foi eficaz e os efeitos

duram 3-6 meses, podendo ser repetida. Na DTM fala que as evidências apoiando o uso de Botox no tratamento de distúrbios da ATM incluem vários ensaios clínicos randomizados, no entanto, a injeção de Botox no músculo pterigóideo lateral pode provocar um sorriso "fixo" devido à difusão no músculo facial superficial. No bruxismo há resultados que se mostram eficazes na redução dos sintomas. Na distonia oromandibular os estudos mostram que há resultados positivos, embora mais estudos sejam necessários. No espasmo hemifacial os estudos comprovam que o Botox é uma forma eficaz de tratamento. Como o presente estudo, o autor afirma que a toxina botulínica em combinação com farmacoterapia deve ser considerada antes de terapias mais invasivas, como a cirurgia, devido sua eficácia comprovada na literatura.

5 CONCLUSÕES

5.1 A maioria dos autores concorda que a toxina botulínica é uma alternativa tratamento viável para a Odontologia, está sendo utilizado na atualidade e tem demonstrado efeito benéfico nos casos apresentados.

5.2 Em alguns casos, deve estar associada a outros tipos de tratamento, como no bruxismo, pois quando o efeito do medicamento cessa, se os aspectos psicológicos não forem tratados, a doença regressa.

5.3 O cirurgião-dentista deve analisar o paciente como um todo, para melhor diagnosticá-lo e indicar a melhor alternativa de tratamento, que pode ser a toxina botulínica.

5.4 Como o cirurgião-dentista possui conhecimento sobre as estruturas de cabeça e pescoço, pode e deve tratar patologias da face e cavidade oral de forma conservadora e segura com a aplicação da toxina botulínica, desde que possua treinamento específico e conhecimento sobre sua utilização.

5.5 São necessários mais estudos para que se possa confirmar a eficácia da toxina a longo prazo nos seus diversos usos.

REFERÊNCIAS

- 1- ACQUADRO, Ma.; BORODIC, Ge.. Treatment of myofascial pain with botulinum A toxin. **Anesthesiology**, Portland, Oregon, v. 80, n. 3, p.705-706, abr. 1994.
- 2- ALÓE, Flávio et al. Bruxismo durante o Sono. **Rev. Neurociências**, São Paulo, Sp, v. 1, n. 11, p.4-17, 2003.
- 3- ALREFAI, Ah; ABURAHMA, Sk; KHADER, Ys. Treatment of sialorrhea in children with cerebral palsy: a double-blind placebo controlled trial. **Clin Neurol Neurosurg.**, Jordan University Of Science And Technology, Jordan., v. 111, n. 1, p.79-82, jan. 2009.
- 4- AMANTÉA, D.V.; NOVAES, A.P.; CAMPOLONGO, G.D.; PESSOA de BARROS, T. A utilização da toxina botulínica tipo A na dor e disfunção temporomandibular. **JBA**, Curitiba, v.3, n.10, p.170-173, abr./jun. 2003.
- 5- ARAÚJO, Sérgio Fernandes. **Uma revisão sobre a toxina botulínica.** Disponível em: <<http://farmaceuticoonline.blogspot.com.br/2008/01/>

uma-reviso-sobre-toxina-botulinica.html>. Acesso em: 3 ago. 2012.

- 6- BANERJEE, KJ; GLASSON, C; O'FLAHERTY, S. Parotid and submandibular botulinum toxin A injections for sialorrhoea in children with cerebral palsy. **Dev Med Child Neurol.**, Department Of Rehabilitation, The Children's Hospital At Westmead, Sydney, Australia., v. 48, n. 11, p.883-887, nov. 2006.
- 7- BOTOX. 2005. Disponível em: www.allergan.com.br , acesso em 5 fev. 2013.
- 8- BRANDÃO FILHO, Rivail Almeida et al. Tratamento farmacológico da desordem temporomandibular muscular: uma revisão sistemática. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, Salvador, v. 11, n. 2, p.249-254, jul. 2010.
- 9- CARVALHO, Rubens Côrte Real de; SHIMAOKA, Angela Mayumi; ANDRADE, Alessandra Pereira de. **O Uso da Toxina Botulínica na Odontologia**. Disponível em: <<http://cfo.org.br/wp-content/uploads/2011/05/toxina-botulinica.pdf>>. Acesso em: 24 jun. 2013.

- 10- CHESHIRE, W.P. et al.. Botulinum toxin in the treatment of myofascial pain syndrome. **Pain**, Netherlands, v.59, n.1, p.65-69, Aug. 1994.
- 11- CLARK, Glenn T. et al. A Critical Review of the Use of Botulinum Toxin in Orofacial Pain Disorders. **The Dental Clinics Of North America**, Los Angeles, Ca, v. 51, n. , p.245-261, fev. 2007.
- 12- COLHADO, Orlando Carlos Gomes; BOEING, Marcelo; ORTEGA, Luciano Bornia. Toxina Botulínica no Tratamento da Dor: ARTIGO DE REVISÃO. **Rev Bras Anesthesiol**, Maringá-pr, v. 59, n. 3, p.366-381, 2009.
- 13- CORSO, Bianca Lisboa et al. Abordagem terapêutica na sialorréia em paralisia cerebral: revisão sistemática. **Med Reabil**, São Paulo, v. 30, n. 1, p.9-13, fev. 2011.
- 14- COSTA, Claudiney Candido; FERREIRA, João Batista. Aplicação de toxina botulínica nas glândulas salivares maiores para o tratamento de sialorréia crônica. **Rev. Bras. Cir. Cabeça Pescoço**, Goiânia, Go, v. 37, n. 1, p.28-31, mar. 2008.
- 15- DALL' ANTONIA, Magali et al. Dor miofascial dos músculos da mastigação e toxina botulínica. **Rev Dor**, São Paulo, v. 14, n. 1, p.52-57, mar. 2013.

- 16- DRESSLER, Dirk; SABERI, Fereshte Adib; BARBOSA, Egberto Reis. A toxina botulínica: mecanismos de ação. **Arq. Neuro Psiquiatr**, São Paulo, v. 63, n. 1, p.?, mar. 2005.
- 17- ERNBERG, Malin et al. Efficacy of botulinum toxin type A for treatment of persistent myofascial TMD pain: a randomized, controlled, double-blind multicenter study. **Unit Of Clinical Oral Physiology**, Department Of Dental Medicine, Karolinska Institutet, p. 1988-1996. set. 2011.
- 18- FLORES, Adriana Mayon N.; COSTA JUNIOR, Áderon L.. O Manejo Psicológico da Dor de Cabeça Tensional. **Psicologia Ciência E Profissão**, Brasília. Df., v. 24, n. 3, p.24-33, 2004.
- 19- FREUND, B.; SCHWARTZ, M. The use of botulinum toxin for the treatment of temporomandibular disorder. **Oral Health**, Canada, v.88, n.2, p.32-37, Feb. 1998.
- 20- FREUND, B. *et al.* The use of botulinum toxin for the treatment of temporomandibular disorders: preliminary findings. **J Oral Maxillofac Surg**, Philadelphia, v.57, n.8, p.916-920, Aug. 1999.
- 21- FREUND, Brian J.; SCHWARTZ, Marvin. Treatment of Chronic Cervical-Associated Headache With Botulinum Toxin A: A Pilot Study. **Headache:**

The Journal Of Head And Face Pain, Canada, p. 231-236. mar. 2000.

- 22- FREUND, B.; SCHWARTZ, M.. Intramuscular injection of botulinum toxin as an adjunct to arthrocentesis of the temporomandibular joint: preliminary observations. **Br J Oral Maxillofac Surg**, Clinical Instructor, Faculty Of Dentistry, University Of Toronto, Toronto, Canada, p. 351-352. out. 2003.
- 23- GUARDA-NARDINI, L. et al. Efficacy of botulinum toxin in treating myofascial pain in bruxers: a controlled placebo pilot study. **Cranio**, Department Of Maxillofacial Surgery, Tmd Clinic, University Of Padova, Italy., p. 126-135. abr. 2008.
- 24- HEXSEL D. et al. Aplicações clássicas da toxina botulínica. **Dermatologia Estética**. Rio de Janeiro, p. 573-580. Abr. 2003.
- 25- HOQUE, A.; MCANDREW, M. Use of botulinum toxin in dentistry. **Ny State Dent J**, New York, Ny, Usa, p. 52-55. nov. 2009.
- 26- HUERTA, J.c. Torres et al. Toxina botulínica tipo A para el manejo del dolor en pacientes con síndrome de dolor miofascial crónico. **Revista de La Sociedad Española Del Dolor**, Servicio de Anestesiología-Algología, Clínica Del Dolor, Centro Médico

Nacional 20 de Noviembre, Issste, México Df, México, v. 17, n. 1, p.22-27, jan. 2010.

- 27- HWANG, Ws et al. Surface anatomy of the lip elevator muscles for the treatment of gummy smile using botulinum toxin. **Angle Orthod.**, Department Of Orthodontics, Yonsei University College Of Dentistry, Seoul, Korea., v. 1, n. 79, p.70-77, jan. 2009.
- 28- INSTITUTO ZIROLDO ODONTOLOGIA (Org.). **Toxina Botulinica**. Disponível em: <<http://www.institutoziroldo.com.br/novidades/toxina-botulinica/>>. Acesso em: 04 ago. 2012.
- 29- KAYIKVIOGLU A., et al. Botulinum toxin in the treatment of zygomatic fractures. **Plast Reconstr Surg.**, Hacettepe University Medical Faculty, Department Of Plastic And Reconstructive Surgery, Ankara, Turkey., v. 111, n. 1, p.341-346, jan. 2003.
- 30- KHANNA, S; JAIN, S. Botox: the poison that heals. **International Dental Journal**, Inglaterra, p. 356-358. dez. 2006.
- 31- KONG, Kh.; NEO, Jj.; CHUA, Ks.. A randomized controlled study of botulinum toxin A in the treatment of hemiplegic shoulder pain associated with spasticity. **Clin Rehabil.**, Department Of

Rehabilitation Medicine, Tan Tock Seng Hospital, Singapore., v. 1, n. 21, p.28-35, jan. 2007.

- 32- KURTOGLU, Cem et al. Effect of Botulinum Toxin-A in Myofascial Pain Patients With or Without Functional Disc Displacement. **Oral Maxillofac Surg**, University Of Cukurova, Adana, Turkey., p. 1644-1651. out. 2008.
- 33- LEE, SJ. Effect of botulinum toxin injection on nocturnal bruxism: a randomized controlled trial. **Am J Phys Med Rehabil.**, Department Of Oral Medicine And Oral Diagnosis, School Of Dentistry And Dental Research Institute, Seoul National University, Korea., p. 16-23. jan. 2010.
- 34- LINDERN, J.J. Type A botulinum toxin in the treatment of chronic facial pain associated with temporomandibular dysfunction. **Acta Neurol Belg**, Bruxelles, v.101, n.1, p.39-41, Mar. 2001.
- 35- MACEDO, Anna Carolina V. B. *et al.* O SORRISO GENGIVAL - TRATAMENTO BASEADO NA ETIOLOGIA - UMA REVISÃO DE LITERATURA. **Braz J Periodonto**, Rio de Janeiro, v. 22, n. 04, p.36-44, dez. 2012.
- 36- MAJID, O. W.. Clinical use of botulinum toxins in oral and maxillofacial surgery. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg*, Department Of Oral And

Maxillofacial Surgery, College Of Dentistry, University Of Mosul, Mosul, Iraq, p. 197-207. 2 dez. 2009.

- 37- MANGANELLO-SOUZA, Luiz Carlos *et al.* Hipertrofia do Músculo Masseter. **Revista da Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica**, Santa Casa de São Paulo., v. 15, n. 1, p.45-54, 2000.
- 38- MARTÍNEZ-PÉREZ, D.. A toxina botulínica e seu uso em patologia oral e maxilofacial. **Revista Española de Cirurgia Oral Y Maxilofacial**, Madrid, v. 26, n. 3, p.149-154, jun. 2004.
- 39- MATURANA, Cláudia Simone; CAMARGO, Edson Amaral. Usos terapêuticos da toxina botulínica tipo A. **Revista Brasileira de Medicina**, Londrina - Pr, v. 58, n. 10, p.766-773, out. 2001.
- 40- MAZZUCO, R; HEXSEL, D. Gummy smile and botulinum toxin: a new approach based on the gingival exposure area. **J Am Acad Dermatol.**, Brasil, p. 1042-1051. dez. 2010.
- 41- MENEZES, Carla et al. Toxina botulínica tipo A na enxaqueca crônica refratária: um estudo aberto. **Arq. Neuro-psiquiatr.**, São Paulo, v. 65, n. 3, p.596-598, 2007.
- 42- MENINGAUD, Jp et al. Drooling of saliva: a review of the etiology and management options. **Oral Surg**

Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod., Department Of Maxillofacial Surgery, Teaching Pitié-salpêtrière Hospital, Paris, France., p. 48-57. jan. 2006.

- 43- NEVILLE, Brad W. et al. **Patologia Oral e Maxilofacial**. 3ª Rio de Janeiro: Elsevier, 2009. P. 972.
- 44- NIXDORF, Donald R.; HEO, Giseon; MAJOR, Paul W.. Randomized controlled trial of botulinum toxin A for chronic myogenous orofacial pain. **Pain**, University Of Alberta - Canadá, v. 3, n. 99, p.465-473, jun. 2002.
- 45- OLIVEIRA, Anamaria Siriani de et al. IMPACTO DA DOR NA VIDA DE PORTADORES DE DISFUNÇÃO TEMPOROMANDIBULAR. **J Appl Oral Sci**, Ribeirão Preto-sp, p. 138-143.2003.
- 46- PERSAUD, Ricardo et al. An evidence-based review of botulinum toxin (Botox) applications in non-cosmetic head and neck conditions: CLINICAL REVIEW. *Journal Of The Royal Society Of Medicine Short Reports*, Uk, p. 1-10. jan. 2013.
- 47- PORTA, M. A comparative trial of botulinum toxin type A and methylprednisolone for the treatment of myofascial pain syndrome and pain from chronic muscle spasm. **Pain**, Pain Centre, Department Of

Neurology, Policinico San Marco, 24020, Zingonia/bergamo, Italy, v. 85, n. 1-2, p.101-105, mar. 2000.

- 48- PINHEIRO, Daniel Dias et al. TRATAMENTO PERIODONTAL DO SORRISO GENGIVAL: RELATO DE CASO. **Rev. Ciênc. Saúde**, São Luís, v. 13, n. 1, p.45-51, jun. 2011.
- 49- PIOVESAN, Elcio Juliato et al. A toxina botulínica tipo A como efeito um tratamento de preferência em um modelo de dor aguda do trigêmeo: um estudo pré-clínico duplo-cego e controlado com placebo. **Arq. Neuro Psiquiatr**, São Paulo, p. 56-63. fev. 2011.
- 50- POLO, M. Botulinum toxin type A (Botox) for the neuromuscular correction of excessive gingival display on smiling (gummy smile). **Am J Orthod Dentofacial Orthop.**, Department Of Surgery, San Jorge Children's Hospital/plastic And Reconstructive Center, San Juan, Puerto Rico., p. 195-203. fev. 2008.
- 51- RAO, Lb; SANGUR, R; PRADEEP, S. Application of Botulinum toxin type A: an arsenal in dentistry. **Indian J Dent Res.**, Department Of Prosthodontics, Rama Dental College, Kanpur, India., p. 440-445. maio 2011.

- 52- RODRIGUES, Cathleen Kojo et al. BRUXISMO: UMA REVISÃO DA LITERATURA. **Publ. Uepg Ci. Biol. Saúde**, Ponta Grossa, v. 3, n. 12, p.13-21, set. 2006.
- 53- SANTOS, Carlos Michell Torres et al. Como Diagnosticar e Tratar Cefaléia tensional. **Revista Brasileira de Medicina**, Aracaju - Se, v. 5, n. 65, 2007.
- 54- SAVARESE, R et al. Intraparotid injection of botulinum toxin A as a treatment to control sialorrhea in children with cerebral palsy. **Am J Phys Med Rehabil**, p. 304-3011. mar. 2004.
- 55- SCOTT, Ab.; ROSENBAUM, A.; COLLINS, Cc.. Pharmacologic weakening of extraocular muscles. **Invest Ophthalmol.**, local?, p. 924-927. dez. 1973.
- 56- SEVILHA, Fabio Moschetto et al. TOXINA BOTULÍNICA TIPO A, UMA ALTERNATIVA PARA TRATAMENTOS ODONTOLÓGICOS. **Braz J Periodonto**, São Paulo, v. 21, n. 2, p.12-17, jun. 2011.
- 57- SPOSITO, Maria Matilde de Mello. Toxina Botulínica do Tipo A: mecanismo de ação. **Acta Fisiatr**, Instituto de Medicina Física e Reabilitação

- do Hospital Das Clínicas Fmusp - Unidade Umarizal, São Paulo - Sp, n. , p.25-37, 2009.
- 58- TAN, E. K.; JANKOVIC, J. Treating Severe Bruxism with Botulinum Toxin. **J Am Dent Assoc**, v. 131, p.211-6, 2000.
- 59- TOMMASI, A. F.. **Diagnóstico em patologia bucal**. 2. ed. Local?: Pancast Editorial, 1997. 597 p.
- 60- TRAVELL, J. *et al.* Pain and disability of the shoulder and arm. Treatment by intramuscular infiltration with procaine hydrochloride. **J Am Med Assoc**, Chicago, v.120, n.6, p.417-422, Oct. 1942.
- 61- VON LINDERN, JJ. *et al.* Type A botulinum toxin in the treatment of chronic facial pain associated with masticatory hyperactivity. **J Oral Maxillofac Surg**, Department Of Maxillofacial Surgery, University Of Bonn, Bonn, Germany, p. 774-778. jul. 2003.
- 62- WHEELER, A.H. *et al.* A randomized, double-blind, prospective pilot study of botulinum toxin injection for refractory, unilateral, cervicothoracic, paraspinal, myofascial pain syndrome. **Spine**, Philadelphia, v.23, n.15, p.1662-1667, Aug. 1998.
- 63- YENG, Lin Tchia *et al.* Medicina Física e Reabilitação em Doentes com **Dor Crônica: DOR: MANUAL PARA O CLÍNICO**. Disponível em:

<<http://www.centrodeestudosdador.com.br/mat/Macie113.pdf>>. Acesso em: 03 out. 2012.