



**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**A TOXINA BOTULÍNICA COMO COADJUVANTE NA  
ODONTOLOGIA. REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho submetido por  
**Mayza Cardoso Ferraz**  
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

**setembro de 2021**





**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**A TOXINA BOTULÍNICA COMO COADJUVANTE NA  
ODONTOLOGIA. REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho submetido por  
**Mayza Cardoso Ferraz**  
para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

Trabalho orientado por  
**Prof. Doutora Iman Bugaighis**

**setembro de 2021**



*“Aprender é a única coisa de que a mente nunca se cansa,  
nunca tem medo e nunca se arrepende “*  
**LEONARDO DA VINCI**



## AGRADECIMENTOS

À Prof. Dr.<sup>a</sup> Iman Bugaighis, pela inestimável orientação prestada. Obrigada por todo esforço, atenção e por não ter permitido que o idioma entre nós fosse uma barreira. Mostrou-me que o amor por compartilhar o conhecimento, não tem limites.

Aos meus professores, por toda partilha de conhecimento e amor à odontologia. Obrigada pela disponibilidade em ajudar-me naquilo que necessitei.

Aos meus colegas de curso, obrigada pelos momentos em que compartilhamos alegrias, preocupações e ajuda para concretizarmos o mesmo sonho, a medicina dentária. Boa sorte a todos nós!

Aos colegas médico-dentistas da equivalência que a Egas Moniz me permitiu conhecer, em um momento de tantas mudanças e incertezas, nos unimos, nos ajudamos, nos apoiamos e nos tornamos uma família. Obrigada por todos os momentos felizes e engraçados que pudemos dividir.

Às amigas-irmãs, meu muito obrigada por terem sido amor, carinho e preocupação. Vocês foram o abraço quando precisei, o ombro quando eu chorei, as palavras de apoio quando o medo me invadiu, os ouvidos quando precisei desabafar e a boca quando eu precisei ouvir palavras de incentivo e determinação. Como o coração de vocês foi grande e fraterno!

À minha família, como sempre foram e como sempre serão, a base de tudo. É o amor e a torcida de vocês que me movem e me alimentam.



## **DEDICATÓRIA**

Dedico esse trabalho aos meus pais, meus maiores e melhores orientadores na vida.



## RESUMO

A Toxina Botulínica é uma neurotoxina potencialmente fatal libertada em ambiente anaeróbico pelo *Clostridium botulinum*. Em doses baixas, a Toxina Botulínica produz um efeito paliativo limitado, reversível e relativamente seguro, bloqueando temporariamente a liberação de acetilcolina das vesículas pré-sinápticas na junção neuromuscular, o que leva ao impedimento da contração muscular. Alan Scott empregou em primeiro lugar esta toxina para uso terapêutico a fim de gerir temporariamente o estrabismo. Desde então, a Toxina Botulínica tem sido empregada como agente terapêutico coadjuvante na medicina e na medicina dentária, ela pode ser categorizada em sete subtipos de A a G. As variantes do tipo A e tipo B comercialmente disponíveis revelaram resultados promissores quando administradas por um médico profissional.

Especificamente, o resultado transitório favorável da utilização da Toxina Botulínica do tipo A em várias aplicações dentárias, incluindo disfunções temporomandibulares, bruxismo, sialorreia, implantologia e sorriso gengival. Embora a maioria dos efeitos secundários relatados da utilização da Toxina Botulínica do tipo A seja reversível e limitada ao local da injeção, tais como hematomas e dores, os eventuais riscos indesejáveis têm sido relatados em poucos estudos. Mais recentemente, tem havido um volume significativo de literatura investigando a eficácia e segurança da aplicação da Toxina Botulínica como tratamento coadjuvante em odontologia, no entanto, há necessidade de estudos mais bem controlados e duplo-cegos investigando perspectivas baseadas em provas de resultados a curto e longo prazo da utilização da Toxina Botulínica em odontologia.

Esta tese visa avaliar criticamente a literatura relevante publicada em Inglês, Português e Espanhol entre os anos 2000 e 2021 utilizando os seguintes motores de busca; PubMed, Google Scholar, Scielo e B-on e livros relevantes sobre o assunto.

**Palavras-chave:** Toxina Botulínica, Odontologia, Aplicações, Terapêutica.



## **ABSTRAT**

Botulinum Toxin is a potentially fatal neurotoxin released in an anaerobic environment by *Clostridium botulinum*. In low doses, Botulinum Toxin produces a limited, reversible and relatively safe palliative effect, temporarily blocking the release of acetylcholine from presynaptic vesicles at the neuromuscular junction, which leads to the impediment of muscle contraction. Alan Scott first employed this toxin for therapeutic use in order to temporarily manage strabismus. Since then, Botulinum Toxin has been used as an adjunct therapeutic agent in medicine and dentistry, it can be categorized into seven subtypes from A to G. Commercially available Type A and Type B variants have shown promising results when administered by a physician professional.

Specifically, the favorable transient result of the use of Botulinum Toxin type A in various dental applications, including temporomandibular disorders, bruxism, drooling, implantology and gummy smile. Although most of the side effects reported from the use of Botulinum Toxin type A are reversible and limited to the injection site, such as bruising and pain, possible undesirable risks have been reported in few studies. More recently, there has been a significant volume of literature investigating the efficacy and safety of the application of Botulinum Toxin as an adjunctive treatment in dentistry, however, there is a need for better controlled, double-blind studies investigating perspectives based on evidence-based short and long-term use of Botulinum Toxin in dentistry.

This thesis aimed to critically appraise the relevant literature published in English, Portuguese and Spanish between the years 2000 to 2021 using the following search engines; PubMed, Google Scholar, Scielo and B-on and relevant books on the subject.

**Keywords:** Botulinum Toxin, Dentistry, Applications, Therapeutics



# ÍNDICE

<b>I. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>11</b>
<b>1.1 Perspetiva histórica</b> .....	<b>11</b>
<b>1.2 Estrutura, tipos e composição</b> .....	<b>14</b>
<b>1.3 Mecanismo de ação da txbo</b> .....	<b>15</b>
<b>1.4 Imunogenicidade</b> .....	<b>17</b>
<b>1.5 Contraindicações e interações medicamentosas</b> .....	<b>18</b>
<b>1.6 Efeitos adversos locais</b> .....	<b>18</b>
<b>1.7 Efeitos adversos à distância</b> .....	<b>19</b>
<b>1.8 Critério de pesquisa</b> .....	<b>19</b>
<b>II. DESENVOLVIMENTO</b> .....	<b>21</b>
<b>2.1 TxBo</b> .....	<b>21</b>
2.1.1 Aplicabilidade em Medicina Dentária .....	21
2.1.2 Disfunções Temporomandibulares .....	22
2.1.2.1 Revisão de literatura.....	24
2.1.3 Bruxismo .....	30
2.1.3.1 Revisão de literatura.....	31
2.1.4 Sialorreia .....	37
2.1.4.1 Revisão de literatura.....	38
2.1.5 Sorriso gengival.....	43
2.1.5.1 Revisão de literatura.....	47
2.1.6 Cirurgia e implantologia .....	52
2.1.6.1 Revisão de literatura.....	54
2.1.7 Mialgia .....	59
2.1.7.1 Revisão de literatura.....	61
<b>III. CONCLUSÃO</b> .....	<b>65</b>
<b>IV. BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>67</b>
<b>V. ANEXOS</b> .....	



## ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Evolução histórica da descoberta e desenvolvimento da TxBo (Adaptado de Erbguth. 2008). .....	13
<b>Tabela 2</b> - Tabela adaptada do livro: Okeson, J. P. (2015). Temporomandibular disorders: etiology and classification. ....	22
<b>Tabela 3</b> - Tabela adaptada do artigo: Mazzuco, R., & Hexsel, D. (2010). ....	45
<b>Tabela 4</b> - Tabela adaptada do artigo: (Ernberg et al., 2011). ....	61

## ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1** - Estrutura da molécula de Toxina Botulínica (imagem autorizada para uso pela Editora Napoleão). Perlingeiro, A. (2020). Esculpindo Faces. Editora Napoleão. .... 15
- Figura 2** - Mecanismo de ação da Toxina Botulínica (imagem autorizada para uso pela Editora Napoleão). Perlingeiro, A. (2020). Esculpindo Faces. Editora Napoleão. .... 16
- Figura 3** - Estudos analisados através da aplicabilidade da Toxina Botulínica na Medicina Dentária. (Própria Autoria)..... 20
- Figura 4** - Imagem dos músculos da face (imagem autorizada para uso pela Editora Napoleão). Perlingeiro, A. (2020). Esculpindo Faces. Editora Napoleão..... 21
- Figura 5** – Própria autoria. Limites de segurança para a infiltração do masséter: O limite superior é a linha de comissura labial até ao lóbulo da orelha (acima do local do ducto de Stenon). O limite anterior é a borda anterior do masséter (o músculo risório encontra-se nesta área ..... 33
- Figura 6** - Imagem retirada do artigo: Sucupira, E., & Abramovitz, A. (2012). Fotografias de pré-tratamento (acima) e de pós-tratamento (abaixo) de uma mulher negra de 30 anos com um sorriso simétrico, tratado com 2,32 U de TxBo-A por lado..... 49

## ÍNDICE DE SIGLAS

**TxB<sub>o</sub>** – Toxina Botulínica

**TxB<sub>o</sub>-A** – Toxina Botulínica tipo A

**ACh** – Acetilcolina

**kDa** – Kilodalton

**SNARE** – *Soluble N-ethylmaleimide-sensitive fusion attachment protein receptor*

**SNAP-25** – *Synaptosomal protein*

**U** – Unidades de actividade biológica

**VAS** – Visual Analogue Scale

**VNRS** – Verbal Numerical Rating Scale

**DTM** – Disfunção Temporomandibular

**ATM** – Articulação Temporomandibular

**BV** – Bruxismo de Vigília

**BS** – Bruxismo do Sono

**EMG** – Eletromiografia

**AMMR** – Atividade Muscular Mastigatória Repetitiva

**ELA** – Esclerose Lateral Amiotrófica

**SG** – Sorriso Gengival

**LLS** – Levator Labii Superioris

**LLSAN** – Levator Labii Superioris Alaeque Nasi

**ZMi** – Zygomaticus Minor

**TENS** - Neuroestimulação Elétrica Transcutânea

**CBCT** – Tomografia Computadorizada de Feixe Cônico

**CBCT-3D** – Tomografia Computadorizada de Feixe Cônico Tridimensional

**SMDM** – Síndrome Mastigatória da Dor Miofascial



## I. INTRODUÇÃO

A Toxina Botulínica (TxBo), ou neurotoxina botulínica, é considerada uma das mais potentes toxinas biológicas conhecidas atualmente. Esta substância é produzida pelo *Clostridium Botulinum*, bactéria anaeróbia Gram-positiva responsável pela formação de esporos os quais são causadoras do botulismo, doença grave, de rápida evolução e que pode ser mortal (Johnson e Montecucco,2008).

A TxBo é atualmente considerada um agente terapêutico versátil no tratamento de diversos distúrbios musculares. Tendo em conta a evolução constante na área da Medicina Dentária, o uso da TxBo tem sido cada vez mais frequente, tendo se tornado um importante coadjuvante para obtenção de bons resultados terapêuticos a nível dentário. Tendo em conta que constitui um agente com uso terapêutico relativamente recente, a TxBo merece especial atenção para que possamos estar em constante atualização no que se refere à sua aplicação clínica e limitações, mesmo sendo bastante conhecida na medicina em geral (Barbosa & Barbosa, 2017). Ao longo deste trabalho vai ser abordado apenas o uso da TxBo do tipo A (TxBo-A), em Unidades de actividade biológica (U)/Botox, por ser a mais utilizada na prática clínica de Medicina Dentária e por possuir uma grande quantidade de estudos com a sua utilização.

### 1.1 Perspetiva histórica

A história da TxBo teve origem em 1817, aquando da publicação da primeira descrição do botulismo, ou seja, do envenenamento pela TxBo. O termo botulismo tem origem no latim *botulus*, que significa salsicha. O envenenamento pela TxBo foi designado desta forma devido ao aparecimento de mortes documentadas pelo autor Justinus Kerner (1786–1862), o qual estabeleceu a associação das mesmas a uma intoxicação por esta neurotoxina encontrado em salsichas defumadas. Ele concluiu que esta substância interferia com a excitabilidade do sistema nervoso motor e autónomo. Apenas em 1895 é que se conseguiu identificar precisamente o agente bacteriano, bem como o mecanismo de ação responsável pela toxicidade do botulismo, tendo estas descobertas sido da responsabilidade do professor Emile Van Ermengen, cuja publicação data de 1897 (Colhado et al., 2009; van Ermengem E. 1897).

Os pressupostos do mecanismo de ação da TxBo-A foram descritos em meados de 1950, tendo sido possível concluir que a mesma estava envolvida no bloqueio da libertação de Acetilcolina (ACh) nas terminações motoras (Dall 'antonia et al., 2013).

Estudos sobre a utilização da TxBo como método terapêutico começaram a ser realizados por Alan Scott (1973) em macacos. Estes demonstravam evidências de que esta substância surtia efeito efetivamente nos músculos extraoculares, permitindo a correção do estrabismo. Em 1978, Alan Scott conduziu os primeiros testes em humanos baseados na terapêutica do estrabismo, através da injeção de TxBo-A. Posteriormente, a indicação terapêutica da TxBo-A foi evoluindo, estendendo-se no tratamento de distonias segmentares, tremores e outros movimentos anormais (Amantéa et al., 2003; Colhado et al., 2009).

Em 1998, surge o primeiro estudo piloto acerca do uso da TxBo-A na Medicina Dentária. A partir desta altura, devido à absoluta neuroespecificidade, potência do relaxamento muscular e possibilidade de efeitos analgésicos, a TxBo-A veio a suscitar cada vez mais interesse como possibilidade terapêutica disponível para utilização pelos médicos dentistas (Freund & Schwartz, 2002).

A tabela 1 apresenta, de forma resumida, a evolução histórica da descoberta e aprovação para a utilização terapêutica da TxBo.

Tabela 1 - Evolução histórica da descoberta e desenvolvimento da TxBo (Adaptado de Erbguth. 2008).

Ano	Acontecimento
Século XVIII	Primeiros surtos endêmicos documentados de botulismo causados por origem alimentar chamados “envenenamento por salsichas” na Europa.
1817 - 1822	Justinus Kerner e TxBo: experimentos preliminares com animais, explicações sistemáticas dos efeitos clínicos, ponderações teóricas do uso terapêutico.
1895 - 1897	Emile Pierre Van Ermengem: descoberta do Clostridium Botulinum, o causador patogênico produtor de neurotoxina.
1910	J. Leuchs: descoberta de um segundo serotipo de TxBo serologicamente diferente (tipo B).
1920 - 1930	H. Sommer: purificação da TxBo.
1946	C. Lamanna e J. Duff: técnicas de concentração e cristalização de toxinas.
1949	A. Burgen: explicação da ação da toxina na libertação de Ach na ligação neuromuscular.
1968	Contato entre Alan Scott e Edward Schantz; investigação de agentes terapêuticos (por exemplo: TxBo) para relaxar os músculos oculares.
1970	Explicação do botulismo de ferida e infantil.
1941 - 1972	Edward Schantz: fabrico de um lote de toxina em Fort Detrick (E.U.A.).
1973	Alan Scott: publicação de experimentos em animais com aplicações de TxBo nos músculos oculares.
1977 - 1980	Alan Scott: tratamento de pacientes com estrabismo com TxBo; primeiras publicações de utilização em seres humanos.
1881 - 1988	Desenvolvimento de uma composição de toxinas do tipo A no Reino Unido; posteriormente chamado de “Dysport®”
1989	Aprovação do lote de TxBo do tipo A de Alan Scott como “Oculinum” nos E.U.A.; mais posteriormente chamado de “Botox®”.
1990	Descoberta da ação molecular da TxBo.
2000 - 2001	Consentimento de uma preparação terapêutica de TxBo do tipo B nos E.U.A. e na Europa (Myobloc®, Neurobloc®).
2005	Aceitação de uma preparação de TxBo do tipo A na Alemanha (Xeomin®).

## **1.2 Estrutura, tipos e composição**

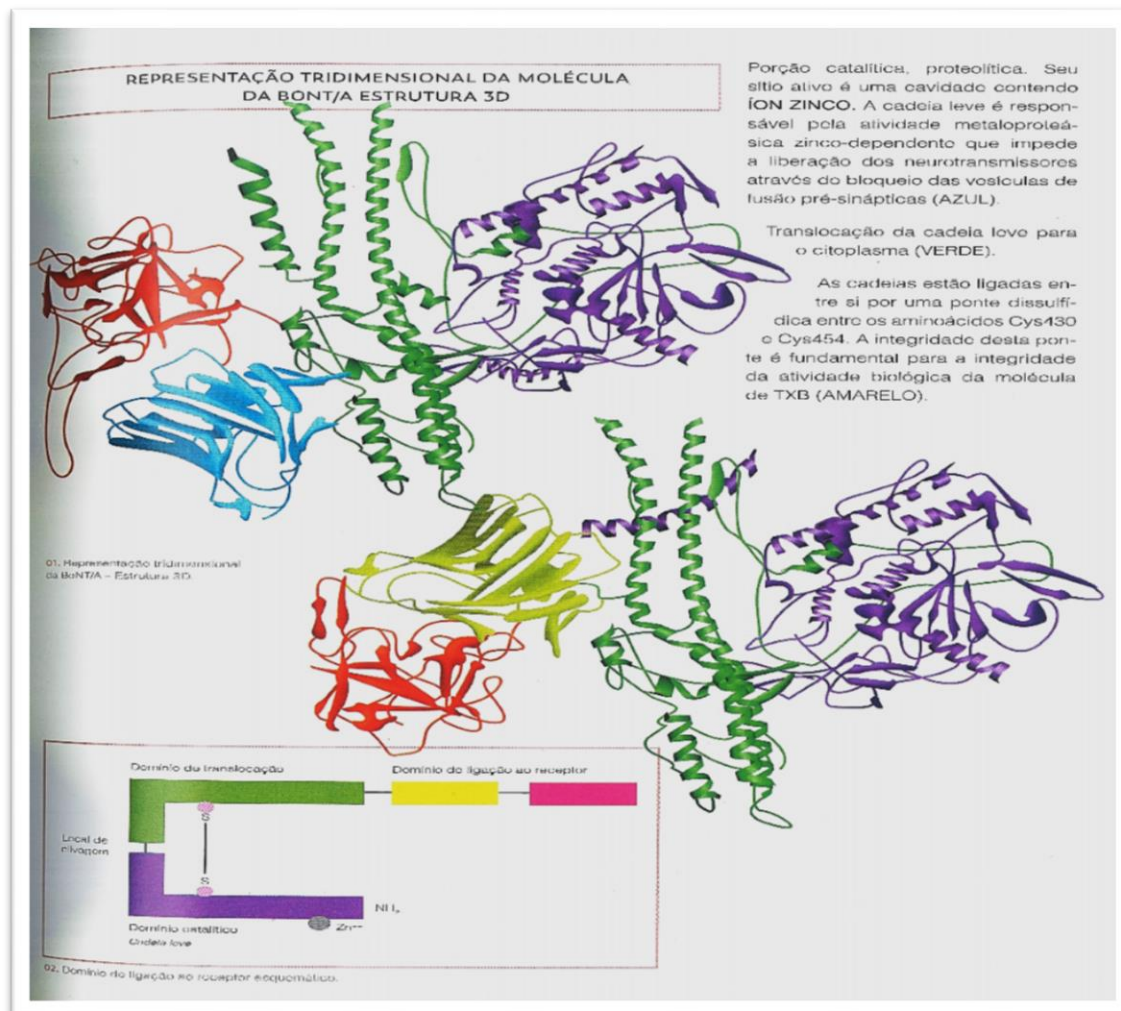
Apesar do risco de intoxicação por esta neurotoxina, a dosagem aplicada para fins terapêuticos e/ou estéticos é muito pequena e incapaz de desencadear as reações da doença. Existem sete neurotoxinas botulínicas distintas, A, B, C, D, E, F e G, sendo a neurotoxina tipo A a mais potente. Comercialmente as TxBos mais usadas são as do tipo A e B, sendo estas as mais empregues na prática médica em geral e na medicina dentária, as quais são capazes de causar efeitos, conhecidos e controlados, sobre a musculatura e outras estruturas de seres humanos sujeitas a influência colinérgica (Sposito, 2004).

A TxBo é responsável pelo bloqueio da libertação da ACh na junção neuromuscular esquelética, induzindo paralisia devido à inibição da transmissão de impulsos nervosos através da junção sináptica para a placa terminal do neurónio motor. O núcleo da proteína é constituído por cadeia pesada (100 kDa) e leve (50 kDa). A pesada ajuda a internalizar as toxinas, enquanto a leve, uma endopeptidase, cliva o complexo Soluble N-ethylmaleimide-sensitive fusion attachment protein receptor (SNARE) (Figura 1). A quimiodenervação resulta em fraqueza ou paralisia clássica. A cadeia pesada liga-se à membrana nervosa, levando ao transporte da cadeia leve ao seu local de ação, ou seja, até ao complexo proteico. Seguidamente, a enzima da cadeia leve, cliva a proteína específica para a neurotoxina, a Synaptosomal protein (SNAP-25). Assim, a transmissão neuromuscular cessa levando ao aparecimento de atrofia muscular reversíveis (Perlingeiro, 2020; Serrera-Figallo et al., 2020). O efeito terapêutico é reversível, sendo que o mesmo surge pela primeira vez ao fim de 1 a 3 dias, com pico em 1 a 4 semanas, e declínio após 3 a 4 meses (Govindaraju et al., 2016).

O motivo desta reversão consiste no restabelecimento da via dos neurotransmissores devido à formação de novos brotos axonais. Assim, este processo de neurogénese permite a recuperação completa da via de transmissão, a qual resulta na função muscular (Perlingeiro, 2020).

Apesar do mecanismo de ação das preparações terapêuticas de TxBo ser o mesmo, estas mostram composições diferentes. As preparações contêm proteínas não tóxicas e excipientes, dependendo da marca de comercialização, podem ser albumina humana,

albumina bovina, lactose, dextrano, sacarose, entre outros, associados ao complexo ativo (a toxina em si) (Barbosa & Barbosa, 2017).

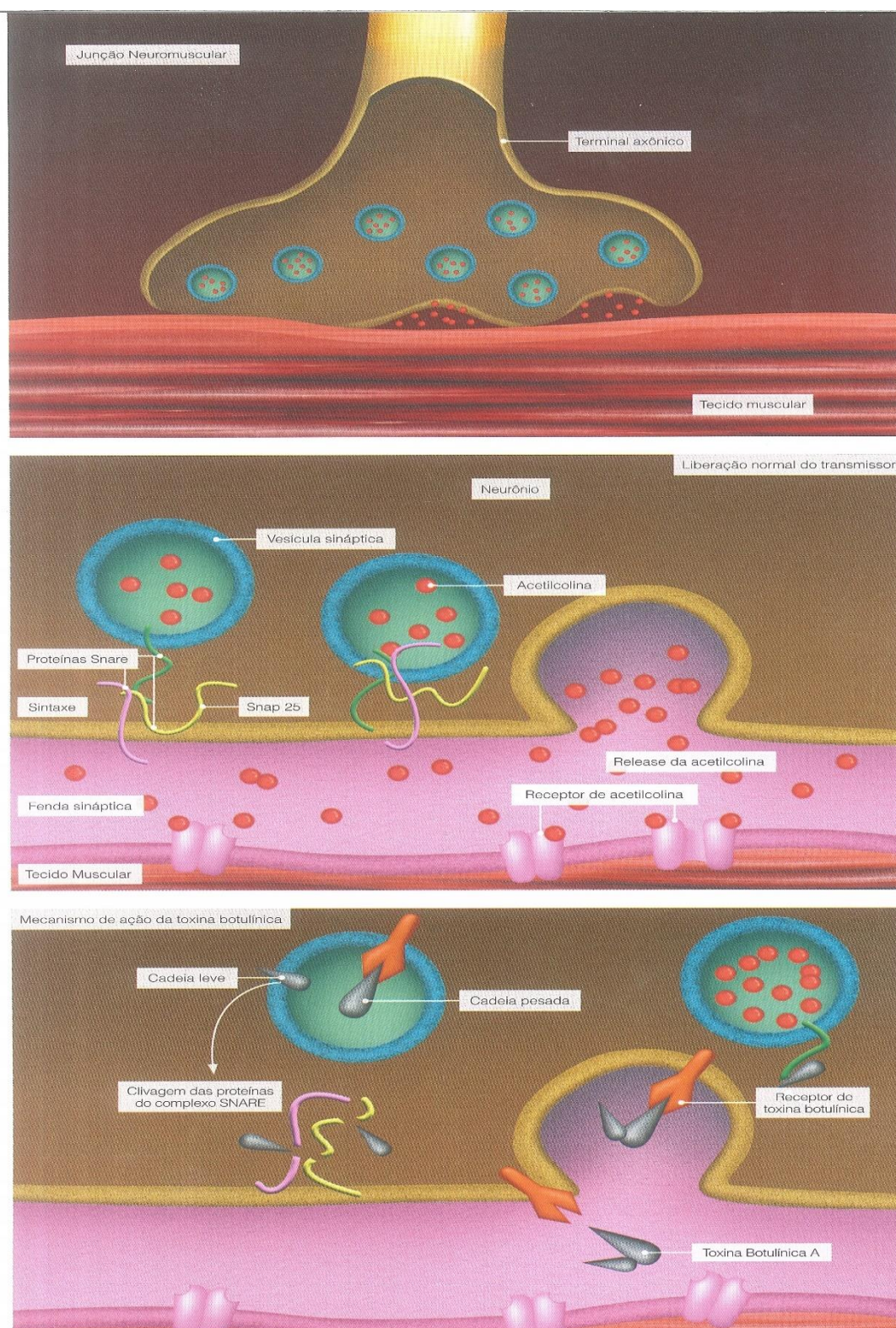


**Figura 1** - Estrutura da molécula de Toxina Botulínica (imagem autorizada para uso pela Editora Napoleão).  
Perlingeiro, A. (2020). *Esculpindo Faces*. Editora Napoleão.

### 1.3 Mecanismo de ação da txbo

De um modo geral, a ação da TxBo pode dividir-se em três etapas: inicialmente tem como alvo os recetores de transmissão colinérgica estabelecendo ligação aos mesmos; posteriormente ocorre a translocação para o interior e ação da cadeia leve intraneuronalmente, cálcio dependente, bloqueando a liberação de ACh (Figura 2). Cada forma da neurotoxina possui

diferentes toxicidades, duração de ação e diferentes potências (Krasnevs'kyy, 2018).



**Figura 2 - Mecanismo de ação da Toxina Botulínica (imagem autorizada para uso pela Editora Napoleão). Perlingeiro, A. (2020). Esculpindo Faces. Editora Napoleão.**

A TxBo-A é muito conhecida pela sua aplicabilidade na medicina estética, mediante a administração de injeções intramusculares para a diminuição de sinais de envelhecimento, mas, no entanto, a sua principal utilização baseia-se essencialmente em fins terapêuticos (Naked, 2017).

A utilização da TxBo, no Estados Unidos da América foi aprovada pelo The Food and Drug Administration para o tratamento de distonia cervical, hiperidrose, estrabismo, blefaroespasma e distúrbios nervosos associados, sendo a TxBo-A o relaxante muscular mais amplamente reconhecido e utilizado na terapêutica destas desordens (Blumenfeld, 2007).

A TxBo-A pode ser utilizada na Medicina Dentária para o tratamento de diversas situações, tais como: desordens da articulação temporomandibular; mialgia; bruxismo; distonia oromandibular; espasmo mandibular; apertamento dentário patológico; sialorreia; implante e cirurgia dentária; sorriso gengival, hipertrofia masseterica (Nayyar et al., 2014).

#### **1.4 Imunogenicidade**

A TxBo, à conformidade de todos os antígenos estranhos para o organismo, pode desencadear a produção de anticorpos no organismo humano. Existem os anticorpos criados contra as proteínas acessórias, que não interferem com a ação da TxBo, e os anticorpos neutralizantes, criados contra a toxina, que podem ou não impedir o seu mecanismo de ação, através de respostas imunes do organismo. Apesar de 40-60% dos pacientes mostrarem produção de anticorpos durante o tratamento com a TxBo, em apenas 2-5% dos casos ocorre inibição dos efeitos terapêuticos (Park, Lee, & Lee, 2016).

## **1.5 Contraindicações e interações medicamentosas**

No entanto, apesar das suas vantagens, o tratamento com TxBo-A apresenta algumas contraindicações, as quais podem ser relativas e/ou absolutas, sendo que uma boa anamnese e exame clínico são fulcrais para o despiste de situações em que não é aconselhável este tipo de terapêutica, nomeadamente: pacientes com *miastenia gravis*; mulheres grávidas e em período de amamentação; indivíduos portadores de Síndrome de Lambert Eaton, na qual a fraqueza muscular resulta de anticorpos produzidos especificamente contra os canais de cálcio dependentes de voltagem nos terminais nervosos pré-sinápticos inibindo a libertação de ACh e levando a uma perturbação da transmissão neuromuscular; pacientes medicados com aminoglicosídeos; indivíduos com histórico de alergias; uso recente da TxBo-A (menos de 90 dias); aplicação recente da vacina antitetânica e BCG (menos de 90 dias); debilidade física; motricidade comprometida devido a poliomielite ou paralisia de Bell; infeções ativas presentes nos locais de aplicação (herpes simples, acne com pústulas, celulite); cicatriz hipertrófica ou queloidal; sangramento anormal (trombocitopenia, uso de anticoagulantes); atrofia cutânea devido a uso crónico de esteroides orais ou síndromes genéticas, como Ehlers-Danlos; dermatoses ativas na área de tratamento (psoríase e eczema); incapacidade de contração voluntária dos músculos da área de tratamento no período pré-tratamento; cirurgias recentes no local da punção; condição sistémica descontrolada; profissão que envolve expressão facial (ou aplicação em músculos envolvidos na ação do sopro para músicos, atores, oradores, etc.); distúrbios corporais e dismórficos (Barbosa & Barbosa, 2017; Huamani et al., 2017; Krasnevs'ky. 2018).

As diferentes TxBo-A geralmente apresentam efeitos adversos semelhantes, sendo que os efeitos adversos observados são sistémicos e/ou locais, podendo ocorrer imediatamente após a aplicação da toxina ou cerca de 7 a 14 dias pós-operatórios (Barbosa & Barbosa, 2017).

## **1.6 Efeitos adversos locais**

Entre os efeitos colaterais locais observam-se dor, edema, eritema, equimose e hipoestesia transitória. Dependendo da área de administração da injeção, também podem ocorrer xerofthalmia, incompetência muscular, hipossalivação, infeção, ptose e edema

labial, fraqueza nos músculos da mímica, assimetria facial durante a dinâmica muscular, sialorreia, disfagia transitória, restrição na abertura bucal, regurgitação nasal, dor de cabeça, visão turva, infecções, fraqueza nos músculos do pescoço, alterações na voz, dificuldade na mastigação e na respiração, deslocamento mandibular recorrente, disartria, cálculo salivar e injúrias nas artérias carótida ou ramos do nervo facial (Tinastepe et al., 2015).

### **1.7 Efeitos adversos à distância**

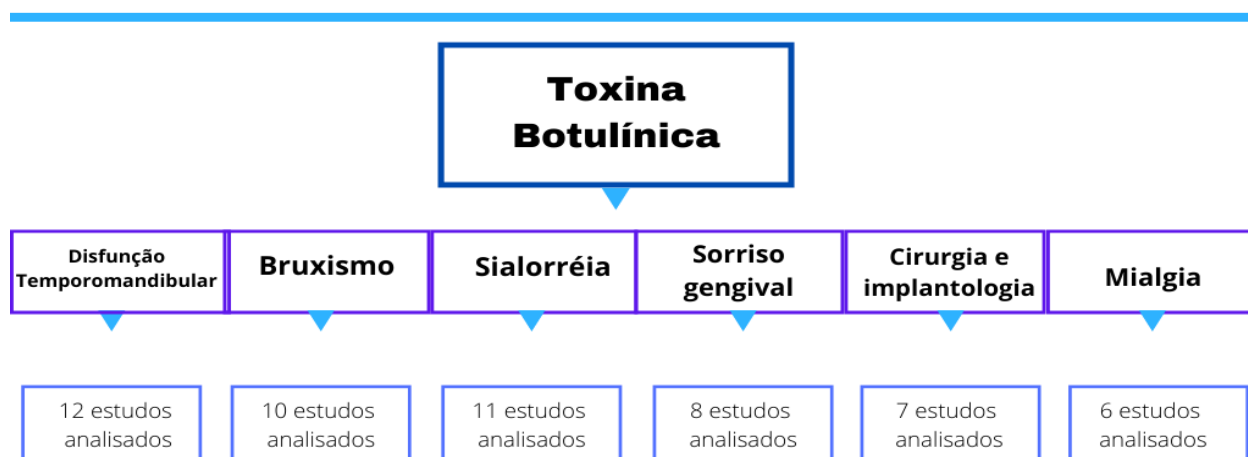
Para além dos efeitos colaterais locais também podem ocorrer efeitos colaterais à distância. O mais significativo diz respeito à fraqueza generalizada dos músculos distantes do local de administração da injeção. Este aspeto pode ser explicado devido à disseminação hematogénica da TxBo-A ou devido a um rápido transporte retrógrado da substância para as células do corno espinhal anterior após 4 dias da injeção intramuscular (Amantéa et al., 2003).

Os efeitos adversos estão mais frequentemente relacionados com erros inerentes à manipulação da toxina do que com a própria toxina. A falta de informação ou uma anamnese e exame clínico incorretamente elaborados, assim como um diagnóstico incorreto ou falta de conhecimento anatómico acerca da área de administração da substância podem constituir alguns dos principais fatores causais de efeitos adversos. Desta forma, os exames iniciais devem ser criteriosos no sentido de favorecer o diagnóstico e, conseqüentemente, as indicações terapêuticas da TxBo-A (Barbosa & Barbosa, 2017).

### **1.8 Critério de pesquisa**

Esta revisão de literatura foi realizada com base em estudos entre os anos de 2000 a 2021, mediante consulta de bases de dados como Pubmed, Google escolar, Scielo, B-on como também livros relevantes sobre o assunto. A pesquisa foi efetuada em língua portuguesa, inglesa e espanhola, utilizando as seguintes palavras-chave: “Toxina Botulínica”, “Odontologia”, “Terapêutica” e “Aplicabilidade”, "Botulinum Toxin",

"Dentistry", "Therapeutics" and "Applicability", "Toxina Botulínica", "Odontología", "Terapéutica" y "Aplicabilidad". Foram ainda analisados artigos mais antigos para contextualização histórica devido à sua importância para a aplicabilidade da TxBo-A como terapêutica na medicina dentária. Na imagem abaixo constam a quantidade de estudos que foram analisados de forma crítica e incluídos nesta revisão (Figura 3).



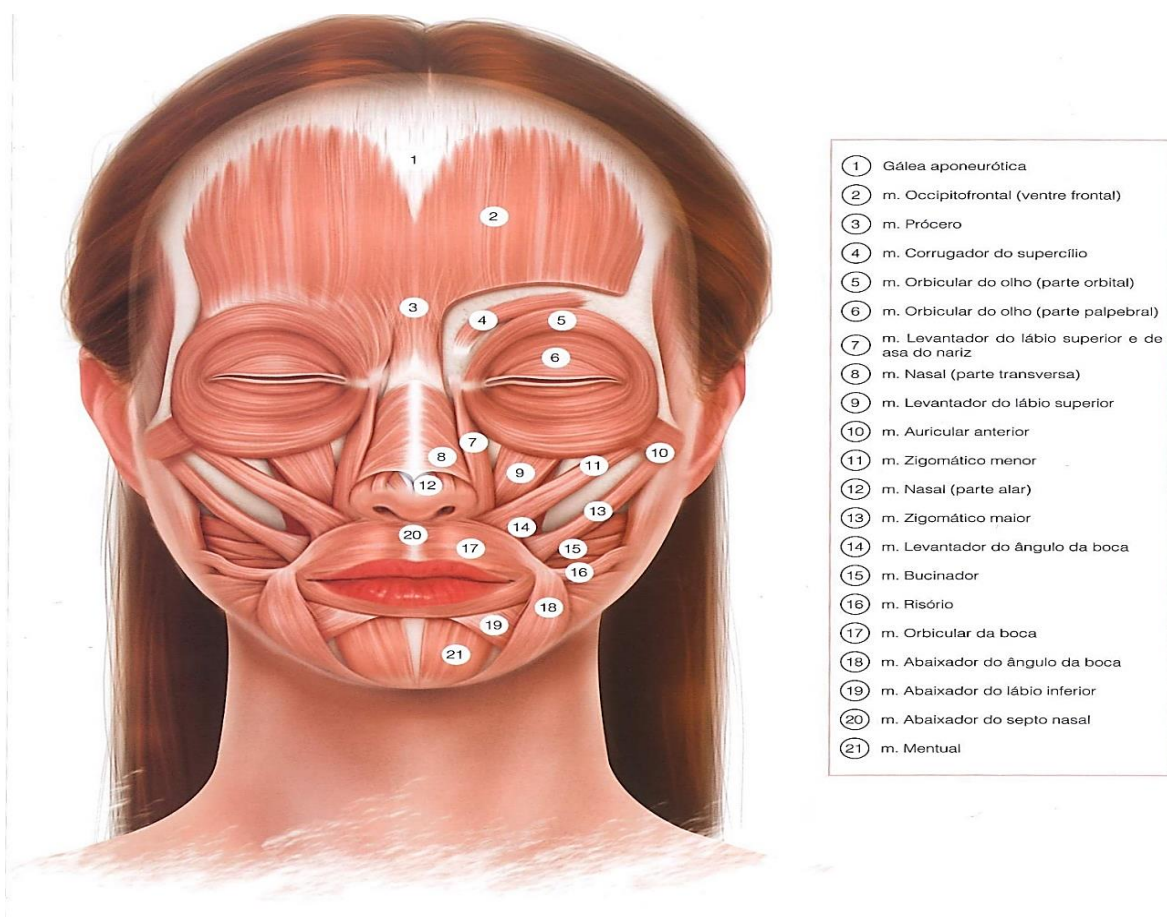
**Figura 3** - Estudos analisados através da aplicabilidade da Toxina Botulínica na Medicina Dentária. (Própria autoria)

## II. DESENVOLVIMENTO

### 2.1 TXBO

#### 2.1.1 Aplicabilidade em Medicina Dentária

Tendo em conta que os procedimentos médico-dentários que envolvem a utilização da TxBo-A não se encontram descritos nas bulas dos fabricantes, o conhecimento dos protocolos, bem como a administração correta desta substância são elementos essenciais a serem assimilados pelo clínico aquando da realização de terapêuticas que envolvam a sua aplicação. O conhecimento da anatomia dos músculos da face (Figura 4) e das estruturas que serão envolvidas no tratamento proposto é essencial, de modo a evitar falhas tanto ao nível do planeamento como ao nível da execução dos procedimentos terapêuticos (Barbosa & Barbosa, 2017).



**Figura 4** - Imagem dos músculos da face (imagem autorizada para uso pela Editora Napoleão). Perlingeiro, A. (2020). *Esculpindo Faces*. Editora Napoleão.

### 2.1.2 Disfunções Temporomandibulares

Segundo a Academia Americana de Dor Orofacial, a Disfunção Temporomandibular (DTM) consiste num conjunto de distúrbios que envolvem os músculos mastigatórios, a Articulação Temporomandibular (ATM) e estruturas associadas (Tabela 2), podendo apresentar sintomas como: dores na face, dores na ATM e/ou músculos mastigatórios, dores de cabeça e ouvidos. Outros sintomas relatados pelos pacientes são as manifestações otológicas como zumbido, plenitude auricular e vertigem. Quanto aos sinais, podemos notar a sensibilidade muscular e também da ATM à palpação, limitação e/ou incoordenação de movimentos mandibulares e ruídos articulares. Estes sintomas aparecem em mais de 75% da população adulta portadora de dor orofacial (Naked, 2017; Sessle, 2015).

**Tabela 2** - Tabela adaptada do livro: Okeson, J. P. (2015). *Temporomandibular disorders: etiology and classification*.

<b>CLASSIFICAÇÃO DAS DESORDENS TEMPOROMANDIBULARES</b>	
<b>I- Distúrbios dos músculos da mastigação</b>	<b>III- Hipo mobilidade mandibular crônica</b>
1- Co-contracção protetora	1- Anquilose
2- Mialgia local	2- Contratura muscular
3- Dor mio fascial	3- Impedância coronoide
4- Mios pasmo	
5- Mialgia crónica mediada centralmente	
<b>II- Distúrbios da articulação temporomandibular</b>	<b>IV- Distúrbios de crescimento</b>
1- Desarranjos do complexo disco condilar	1- Distúrbios ósseos congêntos/ de crescimento
a- Deslocamento do disco com redução	a- Agenesia
b- Deslocamento do disco sem redução	b- Hipoplasia
2- Incompatibilidades estruturais	c- Hiperplasia
a- Adesões/ Aderências	d- Neoplasia
b- Desvio na forma	2- Distúrbios musculares congêntos/ de crescimento
c- Subluxação	
d- Deslocamento espontâneo	
3- Distúrbios inflamatórios	
a- Sinovite	
b- Capsulite	
c- Retrodiscite	
d- Artrites	

Tem-se relatado que a DTM é bastante comum entre a população em geral com uma percentagem que varia entre 40% a 60% dos indivíduos. Para além disso, a DTM parece ser mais comum entre adultos jovens e adultos de meia-idade entre os 20-40 anos de idade, onde as mulheres são mais afetadas do que os homens (Okeson, 2008). A dor proveniente destas desordens pode surgir na forma de dores de cabeça ou pode ser uma dor facial. Os sintomas da dor podem transmitir a ilusão de dores de cabeça do tipo enxaqueca. A maioria das pessoas que sofrem de DTM optam por ajuda médica quando encontra dor crónica grave (Almutairi et al., 2020).

No que diz respeito à etiologia da DTM, esta é multifatorial. Há cinco fatores etiológicos que estão a alcançar uma maior credibilidade científica entre os investigadores que são: fatores oclusais dinâmicos, stress emocional, trauma, dor profunda (a dor tem origem em estruturas mais profundas e refere-se às articulações) e atividades parafuncionais voluntárias (roer unhas, segurar objetos entre os dentes) e involuntárias (bruxismo, apertamento dentário). (Barbosa & Barbosa, 2017; Okeson, 2015).

O diagnóstico é complexo e nem sempre é claro para o profissional, devido à grande complexidade e variedade de sinais etiológicos e sintomas de DTM, que geralmente também podem representar outras doenças, exigindo critérios de diagnóstico clínicos precisos, bem como, quando necessário, avaliações de exames de imagem, como ortopantomografia e se necessário tomografia computadorizada e imagem de ressonância magnética para um diagnóstico correto (Machado et al., 2012).

As intervenções terapêuticas nas DTMs nem sempre podem ser consideradas como tratamentos, mas sim como ferramentas de controlo da evolução da patologia. No entanto, estas têm sido alvo de intensa controvérsia. Atualmente, existe algum consenso quanto a oferecer, como primeira opção, intervenções mais conservadoras e reversíveis, menos invasivas e normalmente menos dispendiosas. Existe uma ampla gama de modalidades de procedimentos sugeridas para o tratamento da DTM, incluindo o tratamento conservador, tratamento farmacêutico e procedimentos cirúrgicos. A primeira abordagem começa geralmente por explicar a situação ao paciente e torná-lo consciente de quaisquer causas de desencadeamento, tais como hábitos que requerem uma abordagem comportamental. Fisioterapia, psicoterapia e goteiras podem ser sugeridas em função da história e diagnóstico do caso. Se a situação permanecer, é sugerido o uso de injeções anestésicas infiltrativas localizadas ou intramusculares de TxBo-A (Al-Hussain

et al., 2021). Apenas alguns casos não respondem aos tratamentos referidos, pelo que poderão ser realizadas intervenções cirúrgicas como a artrocentese ou artroscopia (Gonçalves, 2016). Procedimentos invasivos e irreversíveis devem ser considerados com muito cuidado, uma vez que existe pouca evidência científica que suporte o seu benefício comparativamente a modalidades menos invasivas (Barbosa & Barbosa, 2017).

### **2.1.2.1 Revisão de literatura**

Na secção que se segue será descrita e avaliada criticamente uma revisão literária dos estudos publicados sobre a utilização de TxBo-A para a gestão de DTM.

A justificação para a inclusão desses estudos de forma aprofundada se dá pelo fato de serem estudos com diferentes protocolos, como área de aplicação de TxBo-A e diferentes dosagens.

Segundo os autores Calis et al. (2019) o principal objetivo do tratamento dos distúrbios da DTM consiste em promover o alívio dos sintomas e a recuperação dos movimentos mandibulares. Os princípios gerais no tratamento das DTMs são essencialmente a elaboração de um diagnóstico preciso e correto, bem como a determinação e remoção dos fatores etiológicos. No estudo transversal realizado pelos autores, um grupo de vinte e cinco pacientes com disfunção muscular receberam o seguinte tratamento: fármaco, fármaco - fisioterapia, terapia com goteira oclusal e TxBo-A. A TxBo-A foi aplicada após 3 meses, de acordo com a medição de reflexos nas diretrizes de Eletromiografia (EMG), a nove pacientes cujos resultados não tinham sido bem-sucedidos nos restantes tratamentos. Foram realizadas medições da força de mordida, dor e abertura da boca. Um total de 100 (U) de TxBo-A foi usado nos dois lados da face, incluindo o músculo masséter com 30 U e o músculo temporal com 20 U. Após o tratamento, a força de mordida diminuiu em 4 pacientes, aumentou em 3 pacientes e permaneceu a mesma em 2 pacientes. A avaliação da dor foi realizada de acordo com as diretrizes da Escala Visual Analógica (VAS) e a redução da dor foi significativa. A abertura de boca diminuiu em 2 pacientes, aumentou em 6, e não houve alteração no caso de 1 paciente.

Para melhorar o sucesso clínico em terapêuticas das DTMs que têm por base a aplicação de TxBo-A, as seguintes condições têm de ser cumpridas:

- Identificação correta da dor ao mastigar;
- Ausência de hiperatividade geral nos músculos mastigatórios;
- Possibilidade de causas artrogénicas deve ser eliminada;
- O paciente deve mostrar resistência aos tratamentos conservadores durante um período de pelo menos 3 meses;
- Não deve haver contra-indicações ao tratamento com TxBo-A (Calis et al., 2019).

Os autores concluíram que a aplicação da TxBo-A é uma opção de tratamento que pode ser utilizada com segurança e eficácia para doentes com DTM, quando os tratamentos médicos tradicionais estabelecidos não suscitaram resultados satisfatórios (Calis et al., 2019).

Estudos publicados na base de dados Medline entre outubro de 1980 e fevereiro de 2014 concluíram que a aplicação de TxBo-A em músculos comprometidos pela disfunção da ATM, leva a uma redução do sofrimento de indivíduos acometidos, sem efeitos colaterais significativos. Sendo, portanto, essencial o desenvolvimento de mais estudos que comprovem definitivamente que a TxBo-A tenha resultado significativo no tratamento de DTM (Naked et al., 2017).

De acordo com um estudo de caráter experimental realizado por Von Lindern et al. (2003) 90 pacientes (60 verum e 30 placebo) com dor facial crónica foram tratados mediante a aplicação de injeções de TxBo-A nos músculos mastigatórios. Todos os pacientes receberam previamente tratamento conservador (3 meses com um máximo de 34 meses). Os métodos terapêuticos envolveram tratamento com goteira oclusal e fisioterapia (técnica de relaxamento, massagem). Nenhum destes métodos proporcionaram uma melhoria significativa nos sintomas. Além disso, uma média de 35 U de TxBo-A diluídos em 0.7 ml de solução salina foram injetados em cada músculo no grupo verum e 0.7 de solução salina foram injetados no grupo placebo. Os resultados demonstraram que, no grupo verum, houve uma melhoria nos sintomas de dor facial local em 55 casos (91%). O grupo de pacientes placebo demonstrou apenas uma melhoria nos sintomas de dor facial local. Efeitos colaterais como dificuldade de deglutição ou paralisia

de um músculo da expressão facial ocorreram em apenas um paciente. No entanto, estes efeitos foram revertidos completamente após quatro semanas. Outros efeitos colaterais, nomeadamente, deficiência temporária da fala ou botulismo sistémico não foram observados. Os autores concluíram que a injeção local de TxBo-A constitui um método terapêutico inovador e eficiente para o tratamento da dor facial crónica associada à hiperatividade dos músculos mastigatórios. Melhorias a nível de sintomas dolorosos podem ser expetáveis até 90% dos pacientes que não respondem aos métodos de tratamento conservadores (Von Lindern et al., 2003).

O estudo de Von Lindern et al. (2003) que também foi incluído na revisão de Awan et al. (2019) que revisaram 7 estudos com resultados variáveis, no entanto tiveram conclusões indefinidas relacionadas com a terapêutica com TxBo-A. Nesta revisão, dois estudos demonstraram uma melhoria significativa na dor miofascial temporomandibular, sendo que um estudo mostrou uma eficácia igual da TxBo-A em comparação com a manipulação facial, enquanto os restantes estudos não relataram qualquer diferença significativa entre a TxBo-A e o grupo de controlo. Três estudos voltaram a referir que o uso da TxBo-A não produziu quaisquer benefícios enquanto quatro relataram que o uso da TxBo-A foi pouco benéfico. Com base nestes resultados, os autores concluíram que a terapêutica com TxBo-A não se encontra totalmente clarificada. Testes randomizados controlados com melhores critérios metodológicos devem ser realizados para avaliar a eficácia real da TxBo-A.

Entretanto Dall' Antonia et al. (2013) numa revisão sistemática de seis estudos, onde um deles foi o estudo dos autores (Von Lindern et al., 2003) teve uma conclusão diferente. Para sua revisão sistemática os autores utilizaram como critérios de inclusão estudos randomizados, com 10 ou mais participantes, com aspetos metodológicos aleatórios, que relacionassem o uso da TxBo-A na dor miofascial da DTM nos músculos da mastigação, nomeadamente ao nível dos músculos masséter e temporal. Segundo estes autores, não se verificou que o uso da TxBo-A fosse mais eficiente no tratamento da dor miofascial do que os tratamentos convencionais já estabelecidos, uma vez que existem poucos estudos randomizados, o que gera muita controvérsia a respeito da sua eficácia. Assim, é fulcral a elaboração de mais estudos de forma a aprimorar a compreensão da fisiopatologia dos distúrbios de dor de longa duração e os mecanismos pelos quais a

TxB0-A pode modificar a dor, para além da viabilidade da sua aplicação em pacientes refratários de dor miofascial, concomitante no tratamento com terapias físicas.

Almutairi et al. (2020) num estudo de cinco ensaios clínicos controlados e randomizados estabeleceram como foco principal a avaliação do nível de dor, mediante a utilização de diferentes ferramentas de diagnóstico, de forma a observar qualitativamente a eficácia da TxB0-A na gestão da dor miofascial temporomandibular. Posteriormente, os autores incluíram a medição indicada para alterações de abertura de boca, estado psicológico, atividades funcionais e sociais do dia-a-dia e hiperatividade muscular. Nos estudos incluídos nessa revisão os autores apoiam os benefícios da TxB0-A na redução dos sintomas associados à DTM, no entanto é essencial o desenvolvimento de mais investigação para demonstrar efetivamente a eficácia da TxB0-A. Para ser possível uma compreensão clara dos benefícios da TxB0-A em DTM é necessário a elaboração de ensaios clínicos controlados e randomizados com uma amostra grande, um desenho de estudo homogéneo, período de acompanhamento mais longo e baseado num método de diagnóstico padronizado.

Os autores Huamani et al. (2017) apresentaram um caso clínico referente a uma paciente que procurou ajuda médica e médico-dentária durante 10 anos por sofrer com constantes dores de cabeça e da face e cansaço. Esta paciente utilizou inúmeras goteiras e medicação, porém o efeito desejado nunca foi alcançado. Procedeu-se à aplicação do questionário da Academia Americana de Dor Orofacial e o Critério de Pesquisa e Diagnóstico, e a terapêutica clínica adotada consistiu na aplicação de TxB0-A nos músculos masséter (50 U) e temporal (25 U) bilateralmente na região de maior volume muscular. Na segunda semana, após a aplicação da TxB0-A, foi colocado um aparelho de acrílico transparente rígido para levantar a mordida e a paciente foi instruída a utilizar compressas quentes durante 20 minutos pelo menos três vezes por dia, mantendo uma dieta líquida/mole, tendo o cuidado de não abrir demasiado a boca. Após a quarta semana de tratamento, foram introduzidos exercícios de alongamento cervical, combinados com exercícios de coordenação do movimento mandibular e terapia cognitiva comportamental.

Com base na escala da dor, a paciente relatou inicialmente a maior intensidade de dor (10), a qual após cinco dias de aplicação de TxB0-A melhorou ligeiramente (8). Após 30 dias, observou-se uma melhoria significativa relativamente à dor reportada ao nível 4,

contudo a maior melhoria foi observada após 60 e 90 dias, quando o paciente não reportou qualquer dor. Segundo estes autores, a aplicação de TxBo-A é ligeiramente invasiva e reversível após 4-5 meses, com poucos efeitos secundários, o que a torna uma excelente opção em medicina dentária, nomeadamente em pacientes com DTM (Huamani et al., 2017).

Machado et al. (2012) após uma revisão sistemática de 4 artigos, sendo 3 deles referentes a estudos clínicos controlados randomizados duplo-cego e 1 sendo um estudo clínico controlado randomizado simples-cego, verificaram um número reduzido de evidências significativas sobre o efeito da TxBo-A no tratamento da dor miofascial e de DTMs musculares. Este facto demonstra a necessidade de avaliar a eficácia da TxBo-A através de ensaios longitudinais, controlados e randomizados, com rigorosos critérios metodológicos. Além disso, de forma a avaliar a representatividade da amostra, o cálculo do tamanho da amostra torna-se uma ferramenta essencial, de forma a transmitir o máximo de fiabilidade possível, bem como um tempo adequado de acompanhamento do estudo, de modo que os resultados possam ser extrapolados para a população.

Segundo um estudo prospetivo desenvolvido pelos autores Pihut et al. (2016) foram analisados 42 pacientes de ambos os sexos com idades entre 19-48 anos diagnosticados com dores musculares nos masséteres relacionadas com disfunção da ATM e dores de cabeça do tipo tensionais. Os pacientes foram tratados mediante a aplicação de injeção intramuscular de 21 U de TxBo-A na área da maior superfície da secção transversal de ambos os ventres dos masséteres. A intensidade da dor foi avaliada usando a VAS e a Escala de Avaliação Numérica Verbal (VNRS). Os resultados deste estudo demonstraram uma diminuição significativa do número de episódios de dor referidos, incluindo uma diminuição da dor na região temporal bilateralmente, uma redução da ingestão de analgésicos, bem como uma diminuição dos valores relatados de VAS e VNRS após a aplicação das injeções. Os autores concluíram que as injeções intramusculares de TxBo-A têm sido um método eficaz de tratamento da dor muscular do masséter em doentes com disfunção da ATM e dor de cabeça do tipo tensional.

Kurtoglu et al. (2008) desenvolveram um estudo randomizado, duplo-cego e placebo, no qual procuraram avaliar o efeito da TxBo-A sobre a dor e o estado psicológico dos pacientes com dor miofascial, com ou sem deslocamento funcional do disco, comparativamente com um grupo placebo. Vinte e quatro pacientes foram analisados,

sendo doze pacientes do grupo controle e doze pacientes do grupo placebo. Os pacientes selecionados foram primeiramente tratados com modalidades conservadoras, e nenhum tratamento adequado foi efetivamente observado. Estas modalidades de tratamento conservadores incluíram aparelhos oclusais reversíveis, tratamento farmacológico, fisioterapia, e tratamento manual. Nenhum destes tratamentos provou ser totalmente eficaz, sendo que alguns estão associados a efeitos colaterais indesejáveis.

Procedeu-se à aplicação de injeção salina no grupo placebo, enquanto no grupo controle foi aplicada injeção de TxBo-A em três pontos, em ambos os músculos masséter, e dois pontos em ambos os músculos temporais na região anterior, para um total de 10 pontos foram injetados 10 U de TxBo-A em cada ponto. Os pacientes não foram autorizados a utilizar qualquer aparelho oclusal, e não receberam nenhum analgésico, anti-inflamatório, ou relaxamento muscular durante o estudo. O grupo de estudo demonstrou uma melhoria na dor e no estado psicológico. Embora uma diminuição dos potenciais de ação dos músculos masséteres ao dia 14 tenha sido seguida por um aumento no dia 28, a redução dos episódios de dor e a melhoria do estado psicológico continuaram no dia 28. Estes autores chegaram à conclusão que a injeção de TxBo-A leva a uma diminuição do potencial de ação muscular em 14 dias. Os pacientes demonstram também uma melhoria a nível da dor e do estado psicológico (Kurtoglu et al., 2008).

Um estudo deste ano, com o objetivo de discutir a eficácia da TxBo-A na terapia da DTM que abrangeu o seu efeito na dor, na abertura máxima da boca, e seus efeitos colaterais, os autores Al-Hussain et al. (2021) incluíram na sua revisão sistemática 11 estudos. De uma forma geral, a dor atenuou durante um período de tempo na maioria destes estudos. Foram também observadas melhorias consideráveis na abertura de boca após a terapêutica com TxBo-A, além de os autores não terem encontrado nenhuma reação adversa ou complicações importantes. Para os autores, porém, os efeitos colaterais provocados pelo uso da TxBo-A podem ser dose dependentes, e este ponto deve ser analisado em pesquisas futuras. Para os autores, o estudo demonstrou que é complicado determinar o efeito da TxBo-A nos doentes com DTM, e é imprescindível que se realize mais trabalhos de investigação nesta área com um número adequado de pacientes e menos restrições. Dos 11 estudos, apenas 7 aplicaram os Critérios Diagnósticos de Investigação para as DTM, quatro aplicaram os seus próprios critérios de diagnóstico. Os autores relataram que, apesar da sua incidência, a avaliação usando a VAS não é o melhor meio

de análise da dor, já que os resultados são muito variáveis e estão dependentes da qualidade da colheita de informações e da periodicidade da consulta dos pacientes. Para além disso, referem que até o momento ainda não foi definida uma dose estandardizada de injeções de TxBo-A. Apesar de as doses usadas serem determinantes no tratamento das DTMs, apenas a dose mínima deveria ser aplicada, prevenido desta forma a produção de anticorpos de dosagens excessivas que poderiam provocar uma intoxicação (Al-Hussain et al., 2021).

### **2.1.3 Bruxismo**

Recentemente, foi publicado no *Journal of Oral Rehabilitation*, o Consenso Internacional em Bruxismo. O bruxismo foi definido como uma Atividade Muscular Mastigatória Repetitiva (AMMR) caracterizada por apertar ou ranger os dentes e/ou por apoiar ou empurrar a mandíbula. Também pode ser diferenciado de acordo com o ciclo circadiano: Bruxismo de Vigília (BV) ou cêntrico (quando ocorre durante a vigília) ou Bruxismo do Sono (BS) ou excêntrico (quando ocorre durante o sono). O BV está frequentemente associado a outras perturbações motoras ou fatores psicossociais (Lobbezoo et al., 2013).

O bruxismo cêntrico acontece através do apertamento dentário, sendo determinado como travamento forçado dos maxilares numa relação estática. De outro modo, o bruxismo excêntrico determina-se pelo ranger dos dentes, onde há apertamento dentário e movimentos protrusivos e lateroprotrusivos (Schneider, J. B. 2019).

O bruxismo não é um fenómeno da civilização contemporânea. Essa parafunção foi observada em tempos muito antigos. Ranger de dentes foi referenciado nos Salmos de David e no Evangelho de Mateus o que se pensa ter tido começo em aproximadamente 600-200 a.C. e 75-90 d.C., respetivamente. Uma das mais antigas observações documentadas na literatura dentária foi a do editor do *Southern Dental Examiner* que "... este processo destrutivo continua tão rapidamente que a natureza não teve tempo para se proteger ..." (Editorial, 1860). Isto foi possivelmente uma menção ao que nós entendemos como Bruxismo, uma vez que a atrição natural da mastigação não seria de se acreditar que progredisse tão rapidamente (Faulkner, 1990).

A incidência reportada de bruxismo varia entre as populações examinadas devido à heterogeneidade dos meios de avaliação, a idade e sexo dos indivíduos incluídos em estudos. Uma incidência de 20%, na maior parte dos casos entre os adultos jovens, foi reportada com maior frequência nas mulheres (Lavigne et al., 2008).

O bruxismo pode ser encontrado em pacientes com uma variedade de doenças como distonia crânio-cervical, atraso mental, doença de Huntington, coma, danos cerebrais, síndrome de Rett, doença de Whipple e uso de fármacos bloqueadores dos recetores de dopamina e inibidores seletivos de recaptção de serotonina (Tinastepe et al., 2015). Além disso, não representa necessariamente uma condição que exija tratamento na ausência de sinais e sintomas (Lobbezoo et al., 2013). Nesta patologia podemos relatar alguns efeitos secundários como dores de dentes, mobilidade, fraturas de restaurações dentárias e implantes, cefaleias e alterações estéticas. (Lobbezoo et al., 2006).

Numa declaração recente de consenso de melhor evidência sobre o bruxismo, para os autores Goldstein et al. (2021) a verdadeira prevalência do bruxismo ainda é desconhecida para qualquer população característica devido às variações populacionais e à dependência de informações de anamnese. É também revelado que condições psicossociais como stress, estado de humor, ansiedade, agitação e sensação de tristeza estão ligados ao BS. Também a ingestão de cafeína, o consumo de bebidas alcoólicas e tabagismo pode influenciar esta patologia. Não há unanimidade sobre quais os sintomas de BS ou BV devem ser abordados. Há algumas evidências de que os dispositivos de oclusão e terapias de autorregulação (Terapia Quântica) podem ser usados no tratamento do BS. Os autores afirmam que existem dados contraditórios no uso da TxBo-A e não há dados que comprovem qual a melhor terapia medicamentosa para tratar o BS. Não existe uma solução definitiva de cura para o bruxismo (Goldstein et al., 2021).

### **2.1.3.1 Revisão de literatura**

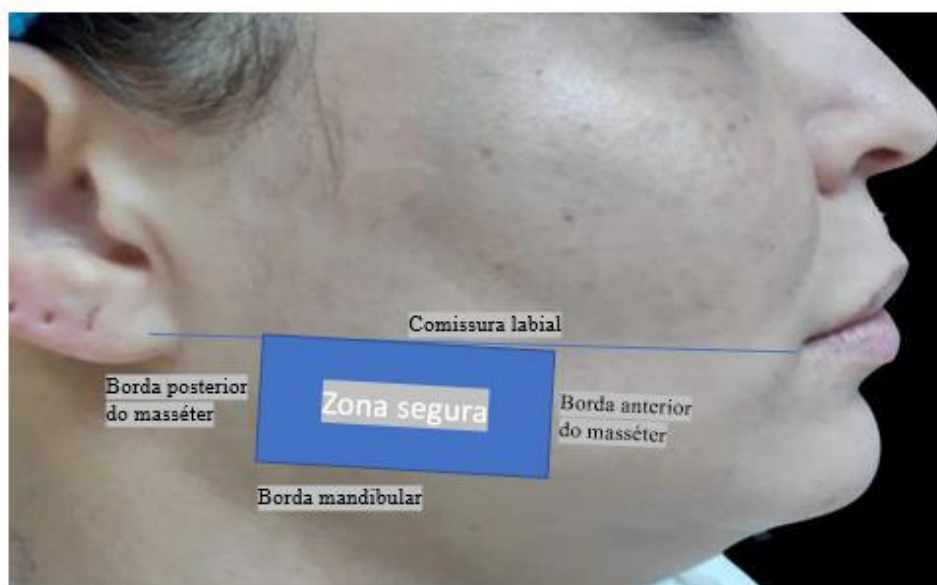
O uso terapêutico da TxBo-A para gestão do bruxismo tem ganhado cada vez mais destaque entre os investigadores. Uma descrição crítica e aprofundada de estudos relevantes será feita nessa secção.

A TxBo-A é amplamente utilizada para tratar várias patologias associadas à hiperatividade muscular, podendo representar uma alternativa promissora às terapias tradicionais no que toca ao bruxismo (Guarda-Nardini et al., 2008). Um dos primeiros estudos sobre a utilização da TxBo-A para esta patologia foi realizada por Van Zandijcke e Marchau (1990) que descreveram o tratamento bem-sucedido de um doente com bruxismo grave com 100 U de TxBo-A injetados nos músculos temporais e masséteres (Van Zandijcke & Marchau, 1990).

Para Katz, H. (2005) o relaxamento dos músculos mastigatórios pode ser alcançado de forma confiável injetando doses de TxBo-A no local adequado. Uma otimização da função e redução na distonia e da dor é facilmente alcançável com um protocolo de injeção específico (Figura 5). O uso de TxBo-A oferece ao médico dentista um método extremamente eficaz para o tratamento de patologias mastigatórias e outras condições musculares periféricas.

Diversos autores têm realizado estudos de caráter experimental de modo a analisar a interação entre o bruxismo e a administração de TxBo-A. Serrera-Figallo et al. (2020) descreveram um ensaio clínico referente a um doente de 64 anos, com uma hipertrofia assimétrica do masséter e bruxómano. O doente apresentava 20 anos de tratamento com goteiras oclusais, sendo que, em fases agudas, com relaxantes musculares. No ano anterior, a dor tornou-se mais contínua, e foi proposto o tratamento com a TxBo-A. As principais vantagens deste medicamento para o tratamento do bruxismo incluem a administração numa dose única e individualizada para cada paciente, um aumento da eficácia e redução dos efeitos secundários. Não é uma terapia exclusiva, pelo contrário, complementa as goteiras oclusais. Foi utilizado o seguinte protocolo de tratamento: 125 U de Azzalure (Ipsen Biopharm Limited, Wrexham, UK). O produto foi modificado com 1,25 ml de uma solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%). Isto formou uma solução incolor com uma concentração de 10 U para 0,1 ml. A administração foi realizada com uma seringa de 1 ml e uma agulha de 30 gramas que foi introduzida perpendicularmente à espessura do músculo. O tratamento foi repetido às 20 semanas, uma vez que a administração de injeções em intervalos mais frequentes ou em doses mais elevadas pode aumentar o risco de formação de anticorpos contra a TxBo-A. Clinicamente, a formação de anticorpos neutralizantes pode reduzir a eficácia do

tratamento. Este deve ser espaçado até atingir um intervalo de seis meses entre as infiltrações (Serrera-Figallo et al., 2020).



**Figura 5** – Própria autoria. *Limites de segurança para a infiltração do masséter: O limite superior é a linha de comissura labial até ao lóbulo da orelha (acima do local do ducto de Stenon). O limite anterior é a borda anterior do masséter (o músculo risório encontra-se nesta área).*

Segundo outro estudo, que teve como objetivo sistematizar provas sobre a eficácia da TxBo-A no tratamento do bruxismo medido através da força de mordida ou EMG no músculo masséter, os autores (Ågren et al., 2020) mediram em 4 artigos a EMG e em 1 a força de mordida. A população incluiu grupos de estudo tratados para cefaleias, bruxismo, dor miofascial ou hipertrofia do masséter. A intervenção baseou-se no tratamento por injeção de TxBo-A dos músculos masséteres. Para controlo foram utilizados valores placebo de pré-injeção e/ou injeções. O resultado foi feito de acordo com a diferença na atividade do EMG. Um artigo não registou uma queda significativa de atividade, outro artigo registou uma redução no meio e no ponto final. Os outros dois artigos registaram uma redução inicial, mas uma diferença não significativa no seguimento posterior.

Os autores concluíram que esta investigação não mostrou evidência estatisticamente significativa de que o bruxismo pode ser tratado com injeções de TxBo-A. No entanto, resultados promissores têm sido demonstrados em estudos individuais, sendo necessária mais investigação nesta área (Ågren et al., 2020).

Long et al. (2012) avaliaram a eficácia da TxBo-A no bruxismo, através de um estudo com base em ensaios controlados randomizados. Estes autores concluíram que a administração de TxBo-A pode ser eficaz na redução da frequência de eventos de bruxismo, levando à diminuição dos níveis de dor. Comparativamente às goteiras oclusais, a TxBo-A é igualmente eficaz no tratamento do bruxismo, sendo a administração da mesma bastante segura para os pacientes (dose recomendada: <100 U).

No estudo de ensaio aleatório, controlado por placebo, com o objetivo de proceder à avaliação dos efeitos da TxBo-A no BS dos autores Shim et al. (2020). Cerca de trinta pacientes com BS foram distribuídos aleatoriamente em 2 grupos, de forma uniforme. O grupo placebo foi sujeito à administração de injeções de soro fisiológico nos músculos masséteres enquanto que, ao outro grupo, foram dadas injeções de TxBo-A nos músculos masséteres. Dos trinta pacientes iniciais, vinte e três completaram o estudo (10 pacientes do grupo controlo e 13 pacientes do grupo de tratamento). Segundo este estudo foi possível concluir que nenhuma das variáveis envolvidas no BS demonstraram interação significativa à exceção das variáveis de EMG. De acordo com estes autores, a injeção de TxBo-A não controla a génese da AMMR, mas pode controlar as intensas contrações dos músculos mastigatórios durante o sono. Este estudo também demonstrou que uma única injeção de TxBo-A leva à diminuição da intensidade muscular do músculo masséter durante cerca de doze semanas, mediante avaliação de polissonografia. Os resultados deste estudo confirmam que o efeito da TxBo-A sobre o BS reduz a intensidade das contrações nos músculos injetados, em vez de reduzir a ocorrência de AMMR, sendo que este efeito foi mantido pelo menos durante 12 semanas. Assim, o efeito da injeção de TxBo-A na diminuição da intensidade do músculo masséter é claro. Desta forma, considerando as consequências destrutivas causadas pelas forças intensas provenientes do bruxismo, a injeção de TxBo-A pode de facto constituir uma boa forma de controlar a intensidade do BS.

Estudos baseados em ensaios clínicos, controlados por placebo, com o objetivo de avaliar a eficácia da TxBo-A no tratamento de sintomas de dor miofascial e redução da hiperatividade muscular em bruxómanos demonstraram a eficácia da TxBo-A. Vinte pacientes (10 homens, 10 mulheres; na faixa etária 25-45 anos) diagnosticados clinicamente com bruxismo e dor miofascial nos músculos mastigatórios foram incluídos num ensaio clínico constituído por um grupo de tratamento (10 pacientes tratados com

injeções de TxBo-A) e um grupo de controlo (10 pacientes tratados com injeções de placebo salino). Foram avaliados diversos parâmetros clínicos de carácter objetivo e subjetivo, tais como: dor em repouso e durante a mastigação; eficácia da mastigação; abertura máxima da boca não assistida e assistida; movimentos protrusivos e latero-retrusivos; limitação funcional durante os movimentos habituais do maxilar; eficácia subjetiva do tratamento; tolerância do tratamento. Para além disso, os pacientes tratados com TxBo-A obtiveram melhores resultados a nível dos parâmetros clínicos de carácter subjetivo. Os resultados deste estudo corroboraram a eficácia da TxBo-A na redução dos sintomas de dor miofascial em bruxómanos, e foram bastante úteis, na medida em que forneceram dados piloto, os quais devem ser alvo de mais investigação, com amostras mais significativas, de forma a aumentar a sua fiabilidade (Guarda-Nardini et al., 2008).

Outro estudo, de janeiro 2009 a janeiro de 2010 Redaelli. (2011), analisou 120 bruxómanos onde não foram realizados exames especiais, uma vez que os diagnósticos exatos foram executados antecipadamente. Todos foram tratados com TxBo-A injetada no músculo masséter com doses padronizadas. Foi efetuado um exame de seguimento 15 dias após o procedimento que incluiu o preenchimento de um breve questionário de satisfação por parte dos indivíduos. Entre os 120 pacientes tratados, os primeiros 20 foram injetados com 8 U. Ao 15º dia, 2 reportaram um bom resultado, enquanto os outros 18 reportaram um resultado mais baixo (0 a 1), e foram, portanto, ajustados com outra injeção de 6 U, para um total de 14 U após a primeira e segunda sessão.

Como resultado, nenhum paciente comentou quaisquer efeitos secundários importantes. Não foram relatados problemas como dificuldade a mastigar ou disfagia. Dos 120 pacientes tratados, apenas 2 (1,6%) relataram um bom resultado com 8 U por lado. Os outros 18 pacientes tratados com apenas 8 U por lado, referiram um mau resultado, e para estes foi realizado um reforço. Nesse estudo, 8 U por lado não se demonstraram suficientes para obtenção de bons resultados. A maioria dos pacientes (113 pacientes, 94,1%) referiram um resultado bom a excelente, quando injetados com 14 U por lado e nenhum paciente notificou nenhum ou um baixo resultado. Entre todos os 120 pacientes tratados consecutivamente, 4 (3,3%) pacientes referiram um resultado baixo, 32 (26,7%) bastante bom, 79 (65,8%) bom, e 5 (4,2%) excelente.

O autor concluiu no seu estudo de caso que, a maioria dos pacientes apresentaram resultados positivos, o que sugere que o músculo masséter é na maioria dos casos, o que

apresenta uma maior influência no bruxismo, e que são relatados bons resultados, mesmo sem exames especiais antes do procedimento. A melhor dosagem parece ser 14 U de cada lado, mas ao tratar pacientes com uma musculatura muito forte, 20 U para cada músculo poderia ser a dosagem mais eficaz, sem quaisquer efeitos secundários. Não houve diferenças significativas entre uma e duas sessões (Redaelli, 2011).

Apesar da heterogeneidade dos protocolos e doses aplicadas de TxB0-A usadas para avaliar a eficácia na gestão do bruxismo, nos três artigos analisados Shim et al., (2014), Long et al. (2012) e Redaelli, (2011) chegaram a mesma conclusão, que a TxB0-A é eficaz. No entanto no que diz respeito a estudos tendo por base revisões de literatura, Tinastepe et al. (2015) com o intuito de esclarecerem a utilização da TxB0-A no bruxismo, desenvolveram um estudo com base em trabalhos científicos disponíveis, tendo incluído cerca de onze artigos no seu estudo. Estes autores concluíram que a TxB0-A pode ser utilizada como tratamento eficaz para a redução do BS e da dor miofascial. Chegou-se à conclusão que a utilização da TxB0-A constitui uma mais valia para condições debilitantes contínuas e dolorosas, tais como bruxismo relacionado com lesões cerebrais. No entanto, a sua utilização no tratamento do bruxismo idiopático leve ou moderado é controversa.

De la Torre Canales et al. (2017) realizaram uma revisão sistemática de literatura compreendida entre 1980 e 2016, utilizando os seguintes critérios de inclusão e exclusão: todos os tipos de estudos clínicos, com um objetivo bem definido para avaliar os efeitos da TxB0-A sobre os parâmetros objetivos e subjetivos no BV e no BS. Todos os estudos que utilizaram avaliações subjetivas para dor e rigidez maxilar mostraram resultados positivos para o tratamento TxB0-A. Por outro lado, os estudos que utilizaram avaliações objetivas não demonstraram qualquer redução nos episódios de bruxismo, mas sim uma diminuição na intensidade das contrações musculares. No entanto, para estes autores, a literatura ainda não se encontra totalmente clara quanto à eficácia e à dosagem necessária de TxB0-A para obter alívio da dor, redução da rigidez maxilar e diminuição do número e intensidade dos eventos de bruxismo. Além disso, ainda não está totalmente esclarecido qual o melhor protocolo de TxB0-A para a gestão do bruxismo (i.e., número e intervalo entre injeções, regiões musculares preferenciais para a sua aplicação). Estes autores também concluíram que dentro das limitações da sua revisão, a TxB0-A representa uma possível opção de tratamento das consequências do BS, permitindo minimizar os

sintomas e reduzir a intensidade das contrações para a AMMR, e não para o próprio BS. Apesar disso, são necessários mais estudos para ampliar os conhecimentos disponíveis sobre o tema, mais especificamente no que diz respeito à diferença entre os efeitos reais sobre os episódios de bruxismo (i.e., eficácia) e os efeitos sobre as possíveis consequências do bruxismo, tais como dores musculares na mandíbula (i.e., eficiência).

#### **2.1.4 Sialorreia**

A saliva constitui um componente muito importante, a qual desempenha uma série de funções na cavidade oral. Esta facilita a deglutição, proporciona a manutenção da humidade da cavidade oral, atua como solvente de moléculas que estimulam o paladar e ajuda na manutenção da limpeza da boca e respetivas peças dentárias. Num indivíduo saudável, as glândulas salivares secretam geralmente entre 1 e 1,5 litro de saliva a cada 24 horas, sendo que as glândulas parótidas e submandibulares são responsáveis por 90% desta secreção e os restantes 10% são produzidas nas glândulas sublingual e outras glândulas menores na cavidade oral (Glickman & Deaney, 2001).

A sialorreia, ou salivação excessiva, diz respeito a uma desordem comumente observada em pacientes com determinadas desordens neurológicas, nomeadamente paralisia cerebral, doença de Parkinson, e Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA). A sialorreia é comum em bebés, mas com tendência a desaparecer com a maturidade, entre os 15 a 36 meses aquando do estabelecimento da continência salivar, sendo por isso considerada anormal após 4 anos. Em crianças, a paralisia cerebral constitui a causa mais comum de sialorreia, estando presentes em cerca de 10 a 38% dos casos. Por outro lado, em indivíduos adultos a doença de Parkinson é a causa mais comum com uma incidência de cerca de 70 a 80% dos pacientes (Lakraj et al., 2013).

Embora a sialorreia não constitua uma condição de risco de vida, as sequelas físicas e psicossociais da mesma podem ter um impacto negativo significativo na qualidade de vida, tanto para o paciente como para o prestador de cuidados. Subjacente ao aparecimento desta desordem está a redução total ou parcial do controlo neuromuscular da língua, dos tecidos orais e do mecanismo de deglutição, os quais são essenciais para o movimento da saliva da cavidade oral para a orofaringe e para além da mesma. Os doentes com esta condição sofrem frequentemente de inflamação das mucosas

orais, fissuras periorais, infecções, desidratação, mau odor, interferência na fonação e, consequentemente, isolamento social (Blasco & Allaire, 1992).

O tratamento padrão para sialorreia tem por base a administração de medicação anticolinérgica, a qual não é bem tolerada devido aos inúmeros efeitos adversos, os quais são na sua maioria graves, incluindo visão desfocada, confusão, retenção urinária, sonolência, anomalias cardíacas e xerostomia (Savarese et al., 2004).

O tratamento cirúrgico como a remoção ou denervação das glândulas salivares constitui outra opção para o tratamento da sialorreia, no entanto, a cirurgia é mais invasiva e permanente do que no caso dos tratamentos farmacológicos e acarreta mais riscos, incluindo xerostomia severa e irreversível (Lipp et al., 2003).

A sialorreia é, portanto, uma desordem de difícil tratamento. A terapêutica pode ser conservadora ou mais invasiva, sendo que os tratamentos conservadores incluem essencialmente alterações a nível da dieta ou hábitos alimentares, exercícios orais-motores, dispositivos intraorais como dispositivos de treino palatino e tratamentos farmacológicos como medicação ou injeções de TxBo-A (Lakraj et al., 2013).

A aplicação da TxBo-A como tratamento para a sialorreia foi inicialmente proposta em 1997 por Bushara, sob a forma de injeção nas glândulas parótidas de doentes com ELA e outras doenças neurológicas. A administração de injeções de TxBo-A nas glândulas salivares no tratamento da sialorreia encontra-se relacionada com o bloqueio da transmissão colinérgica, a qual está ligada à secreção salivar. Um aspeto importante a ter em conta aquando da administração de injeções de TxBo-A na terapêutica da sialorreia, prende-se com o facto da maioria da saliva ser secretada pelas glândulas parótida e submandibular ( Bushara, 1997; Cardoso, 2018).

#### **2.1.4.1 Revisão de literatura**

Uma descrição crítica e aprofundada de estudos relevantes sobre o uso terapêutico da TxBo-A no manejo da sialorreia em pacientes com doença de Parkinson, ELA, paralisia cerebral e epilepsia será feita nessa secção.

Numa revisão de literatura e meta-análise, Vashishta et al.(2013) tiveram por base 8 estudos, nos quais todos os ensaios foram controlados e randomizados, sendo constituídos por um total de 181 pacientes (83 placebo, 98 controlo). Procederam à avaliação da administração de injeções de TxBo-A nas principais glândulas salivares de doentes com sialorreia. Os estudos incluídos apresentaram uma medida de resultados clínicos, quantificando a quantidade de saliva após 4 semanas, uma vez que os efeitos da TxBo-A têm normalmente um início poucos dias após a injeção e podem persistir entre 4 e 6 meses. Quatro destes estudos envolveram crianças com paralisia cerebral, dois estudos envolveram adultos com doença de Parkinson, um estudo dedicou-se a adultos com ELA e o oitavo estudo examinou adultos com sialorreia induzida por neurolépticos. A metodologia de injeção e os locais variaram entre estudos. Quatro estudos procederam à injeção de TxBo-A em pacientes com orientação ultrassónica, três efetuaram injeções às cegas utilizando marcos anatómicos, enquanto um utilizou a EMG para evitar a injeção intramuscular. Cinco estudos procederam à injeção tanto na parótida como nas glândulas submandibulares bilateralmente, dois procederam à injeção apenas nas glândulas parótidas bilateralmente, e um numa única parótida e a glândula submandibular contralateral.

As reações adversas mais comuns foram o aumento da espessura da saliva (3,9%), disfagia (3,3%), xerostomia (3,3%) e pneumonia (2,2%). Ocorreu uma morte por paragem cardíaca, a qual foi considerada de relação improvável com a medicação do estudo.

Nos estudos analisados por estes autores foi possível verificar que a TxBo-A diminuiu significativamente o grau de salivação em pacientes com sialorreia, o efeito foi significativo tanto em populações adultas como pediátricas. Tanto a TxBo-A como a B produziram efeitos semelhantes. Doses de TxBo-A superiores a 50 U produziram efeitos muito mais fortes em comparativamente a doses inferiores ou iguais a 50 U. Para estes autores, a terapêutica com TxBo-A constitui uma opção clinicamente eficaz, que proporciona melhorias significativas na diminuição do grau de salivação em pacientes com sialorreia. No entanto, futuramente, devem ser realizados mais estudos, de forma a proceder a uma melhor avaliação da técnica e examinar as dosagens necessárias para alcançar os melhores resultados (Vashishta et al., 2013).

Além disso, o uso da TxBo-A demonstrou eficácia no caso de um paciente de 67 anos de idade com diagnóstico de degeneração ganglionar basal cortical. Aquando do diagnóstico, o paciente apresentava-se predominantemente com paraparesia espástica direita e disfasia expressiva. Após seis meses, esta condição tinha progredido com tetrapareses espásticas evidentes em que os movimentos voluntários dos membros estavam confinados ao membro superior esquerdo. Nessa altura, já se tinha tornado também afásico. Segundo relatos do paciente este considerou que o excesso de salivação era mais incapacitante do que a paresia espástica. Tentou-se medicação anticolinérgica para alívio deste excesso de salivação, o qual foi um fracasso. Após discussão com o doente, o mesmo foi submetido à administração de injeções de TxBo-A, até 150 U em cada região parótida.

Após quatro semanas do tratamento, segundo relatos do paciente, apenas foram utilizados 2 lenços de bolso por dia, ao contrário dos 12 iniciais. Desta forma, foi possível concluir que a melhoria no excesso de salivação foi derivada ao tratamento com TxBo-A (Glickman & Deaney, 2001).

Em outra investigação, os autores Nóbrega et al. (2007) desenvolveram um estudo de caráter experimental, onde administraram 250 U de TxBo-A. Todos os pacientes estavam sujeitos a terapia com levodopa associada à entacapone e/ou pramipexole. Este estudo demonstrou que a administração de 250 U de TxBo-A nas glândulas parótidas, sob orientação de ultrassons, constitui uma terapêutica segura e eficaz em pacientes debilitados, com doença de Parkinson, os quais apresentam salivação excessiva diurna. Para estes autores, os resultados do estudo sugerem que a não redução da frequência de salivação pode ser reflexo de dificuldades de deglutição, enquanto que a redução de mesma pode estar relacionada com uma diminuição da produção de saliva após a utilização de TxBo-A. Assim sendo, é essencial o desenvolvimento de futuros ensaios com o objetivo de avaliar o grau de disfunção de deglutição de modo a estabelecer um prognóstico para os pacientes que mantêm a frequência de salivação apesar da diminuição do volume de utilização de TxBo-A. Para além disso, desconhece-se se a diminuição da sialorreia poderia interferir na deglutição, higiene oral ou formação de úlceras. Segundo estes autores, diversos aspetos relacionados com a diminuição de salivação em doentes com Parkinson ainda carecem de mais esclarecimentos. Ensaios com períodos de acompanhamento mais longos são essenciais para que os fatores de prognóstico e os

efeitos secundários do tratamento sejam avaliados com maior precisão (Nóbrega et al., 2007).

Recorrendo a uma estratégia de pesquisa realizada com populações, os autores Ruiz-Roca et al. (2019) desenvolveram uma revisão sistemática de 21 artigos. Oito dos vinte e um estudos analisaram amostras que incluíam doentes com doença de Parkinson e outras condições neurodegenerativas, tais como ELA, paralisia cerebral ou encefalite. Nestes estudos, nem o tratamento anticolinérgico nem a medicação para outras patologias foram interrompidos ou suspensos e, de uma forma geral, não foi especificado se tinham tentado outros tratamentos para a sialorreia ou se estavam a utilizar um na altura e aplicaram a TxBo-A como adjuvante, pelo que, talvez, os resultados sobre a eficácia da TxBo-A pudessem ser mascarados ou tendenciosos. No que diz respeito aos efeitos adversos, foi possível verificar, em 3 estudos, a ausência de efeitos secundários, salientado que em 2 deles nada foi especificado a esse respeito, e nos restantes casos em que ocorreu uma alteração, esta foi de natureza suave, por exemplo saliva viscosa, boca seca, dificuldade no controlo motor da língua, reação cutânea e agravamento da disfagia anterior.

Estes autores concluíram que, de uma forma geral, a TxBo-A é considerada como uma opção eficaz para tratar a sialorreia em doentes com doença de Parkinson, embora estudos com amostras maiores, uniformidade de dose, frequência e período de acompanhamento mais longo sejam sem dúvida essenciais para oferecer resultados mais fidedignos (Ruiz-Roca et al., 2019).

Vinte e quatro crianças com paralisia cerebral, com idade compreendida entre 21 meses e 7 anos foram recrutadas por Alrefai et al. (2009) para se submeterem a tratamento com 100 U de TxBo-A ou placebo. Foram realizadas escalas de classificação para a frequência e grau de salivação no momento da injeção, com 1 mês e na avaliação de referência antes da segunda injeção. Um segundo conjunto de injeções de 140 U de TxBo-A ou placebo foi dado 4 meses mais tarde, e foram utilizadas as mesmas escalas de classificação. Em doze das treze crianças que receberam placebo, tanto a frequência como o grau de salivação não sofreram quaisquer alterações. Em relação à frequência de salivação, uma criança rotulada como "salivação frequente" mudou para "salivação ocasional", bem como, relativamente ao grau de salivação, também alterou de "salivação intensa" para "salivação leve". Por outro lado, a frequência de salivação diminuiu em

cinco crianças sujeitas ao tratamento e o grau diminuiu em seis crianças (1 criança com salivação severa e 5 com salivação intensa). Devido ao elevado abandono no grupo placebo no segundo conjunto de injeções, foi realizada uma análise estatística apenas para os resultados da injeção inicial. Após a segunda injeção, cinco em cada nove pacientes injetados com o fármaco demonstraram um declínio na pontuação total, incluindo três pacientes que não responderam à primeira injeção. Apenas dois pacientes demonstraram um aumento transitório da salivação após o tratamento com o fármaco. Desta forma, estes autores concluíram que a TxBo-A é uma opção de tratamento eficaz e segura para controlar o excesso de salivação em crianças com paralisia cerebral (Alrefai et al., 2009).

De forma a demonstrar o efeito da aplicação local de TxBo-A em pacientes com ELA, Manrique. (2005) submeteu cinco pacientes com idade entre 45 a 59 anos à aplicação local de TxBo-A em glândulas salivares, sendo que os mesmos foram acompanhados durante cerca de um ano. O protocolo consistia num questionário clínico sobre a incapacidade de engolir saliva e as suas repercussões na qualidade de vida. Os pacientes foram submetidos a tratamento odontológico prévio, apresentavam intolerância aos efeitos adversos dos agentes anticolinérgicos e não tinham utilizado TxBo-A nos últimos seis meses. A administração foi monitorizada por ultrassom e as doses foram de 30 U num ponto para a glândula submandibular e 20 U em dois pontos para cada glândula parótida, após anestesia tópica com prilocaína. Quatro em cada cinco pacientes tiveram uma melhoria significativa da sintomatologia apresentada, de acordo com os critérios adotados, manifestando o desejo de dar continuidade à terapêutica. Um dos pacientes, não apresentou redução do fluxo salivar, no entanto, este apresentava os sintomas mais severos com total incapacidade da cavidade oral e dos músculos orofaríngeos. Não se verificaram efeitos secundários sistémicos ou locais. Em três pacientes, a melhoria foi prolongada até o quarto mês e, em um dos pacientes não foi mais detetada a ação da TxBo-A após o terceiro mês de aplicação. Os autores não observaram um aumento na incidência de problemas dentários como resultado da redução do fluxo salivar, apesar do período de acompanhamento ter sido de apenas 12 meses, mas enaltecem a importância de uma boa higiene oral, bem como tratamento dentário prévio à aplicação da TxBo-A, uma vez que a saliva se torna mais espessa.

Giess et al. (2000) desenvolveram um estudo de carácter experimental com cinco pacientes com ELA e sialorreia, os quais foram tratados com 6 a 20 U de TxBo-A em

cada glândula parótida. O efeito da TxBo-A foi medido pelo número de lenços de papel utilizados diariamente para o excesso de saliva, bem como pela cintilografia da glândula salivar. As glândulas submandibulares só eram injetadas com 5 U de TxBo-A em cada, caso as injeções das glândulas parótidas, por si só, não fossem eficazes. Como método simples de quantificação da saliva, todos os pacientes avaliaram a resposta à TxBo-A contando o número de lenços de papel utilizados. A redução dos episódios de sialorreia foi identificada pela primeira vez, cerca de 3 a 5 dias após a injeção. Sendo que uma redução significativa foi observada cerca de 4 semanas após a última injeção. Apenas um paciente, com uma evolução muito rápida da doença, não demonstrou benefício clínico após repetidas injeções de parótida e glândula submandibular (total de 72 U nas glândulas parótidas, 10 U nas glândulas submandibulares). Para estes autores a TxBo-A melhora a sialorreia e a qualidade de vida sem grandes efeitos adversos. A TxBo-A pode ser um tratamento relativamente seguro e eficaz para a sialorreia em pacientes selecionados.

Segundo Sposito & Teixeira. (2013) apesar de se observar na literatura informação em relação à técnica, dose, número de pontos de aplicação nas glândulas, seleção de glândulas salivares a serem tratadas, critérios de resposta ao tratamento, e efeitos colaterais, é essencial o estabelecimento de um protocolo de tratamento para padronização da técnica e dose de TxBo-A aplicada, assim como segurança e eficácia do procedimento realizado com as diferentes formulações disponíveis. Apesar das doses e técnicas serem diversas, é relatado sucesso na grande maioria dos trabalhos, o que pode ser indicativo da subjetividade dos controlos pré e pós-aplicação, sendo que, na maioria dos estudos, o índice de sucesso é dado pela resposta subjetiva do paciente ao controlo da sialorreia.

### **2.1.5 Sorriso gengival**

A beleza do sorriso é constituída não só pela forma, posição e tamanho das peças dentárias, como também pelas características do tecido gengival e conformação dos lábios, que devem ser igualmente harmoniosos (Pedron, I., 2018).

O sorriso em si e a sua estética são influenciados por 3 componentes: dentes, gengivas e lábios. Um sorriso atrativo depende da própria proporção e disposição destes elementos. O lábio superior deve expor simetricamente até 3 mm da gengiva e a linha da

gengiva deve seguir o contorno do lábio superior. Um sorriso com uma exposição de mais de 3 mm de gengiva é conhecido como Sorriso Gengival (SG) (Mazzuco & Hexsel, 2010).

Kina & Bruguera. (2008) classificaram o sorriso em três tipos, tendo em conta a altura do lábio superior relativamente aos incisivos centrais superiores e tecidos gengivais:

- Linha labial baixa: sorriso com apenas uma parte limitada das estruturas dentárias exposta;
- Linha labial média: sorriso com exposição de dentes e papilas interdentárias;
- Linha labial alta: sorriso com exposição de dentes e gengiva.

Para alguns pacientes, o SG representa uma desordem estética (Patel, 2012).

Para os autores Martínez et al. (2011) o SG pode variar desde:

- Leve (grau I- 2-4 mm de exposição da borda dento-gengival);
- Moderado (grau II- 4-6 mm de exposição);
- Avançado a Severo (grau III- 6 mm ou mais de exposição).

Segundo Mazzuco & Hexsel, (2010) o SG pode ser classificado como anterior, posterior, misto ou assimétrico, com base na contração excessiva dos músculos envolvidos (Tabela 3).

Tabela 3 - Tabela adaptada do artigo: Mazzuco, R., &amp; Hexsel, D. (2010).

<b>Tipos de sorriso gengival</b>	<b>Aparência clínica</b>	<b>Músculos envolvidos</b>
Anterior	Exposição gengival maior (>3 mm) na área entre dentes caninos	LLSAN (elevador do lábio superior e da asa do nariz)
Posterior	Exposição gengival maior na área (>3 mm) posterior a caninos, com exposição normal (< 3 mm) na região anterior	ZME ZMi (zigomático maior e zigomático menor)
Misto	Exposição gengival excessiva em ambas as áreas (anterior e posterior)	LLSAN, ZME ZMi
Assimétrico	Exposição gengival excessiva ou mais aparente de um lado apenas	LLSAN e/ou ZM/ZMi ipsilateral

O SG apresenta normalmente causa multifatorial, podendo ocorrer excesso de crescimento vertical da maxila, contração labial excessiva, lábio superior curto, excesso gengival e extrusão dos dentes anteriores (Oliveira et al., 2011).

De acordo com Sandler et al. (2007) a inflamação gengival exacerbada pela utilização de aparelhos ortodônticos que contribuem para uma redução da eficácia da higiene dentária, ou resultante de determinada medicação, pode também causar um aumento excessivo da exposição gengival. Outra razão possível para um SG é a alteração passiva de erupção quando a gengiva não recua para um nível normal após a erupção dos dentes. Hábitos parafuncionais como o bruxismo, também pode levar ao desgaste excessivo dos dentes, bem como uma gengiva excessivamente proeminente. Existem diversos métodos de tratamento descritos na literatura para o SG. Estes incluem tanto opções cirúrgicas como não cirúrgicas, entre as quais: osteotomia de Le Fort 1, procedimento de alongamento da coroa, intrusão dos incisivos superiores, implante de silicone autopolimerizável injetado na coluna nasal anterior e miectomia e ressecção parcial do elevador do lábio superior ou reposicionamento muscular.

Alguns pacientes não desejam passar pelo longo período de tratamento ortodôntico pré-cirúrgico em preparação para uma osteotomia de Le Fort 1. Outros desejam evitar as possíveis complicações em torno da cirurgia, tais como dor pós-operatória, inchaço e infecção, danos permanentes ou temporários dos nervos, danos

radiculares durante a osteotomia, recidiva cirúrgica e/ou ortodôntica, possível necessidade de transfusão de sangue, bem como um resultado oclusal inferior ao ótimo (Sandler et al., 2007).

Assim, surgiu uma modalidade de tratamento minimamente invasiva, a qual pode servir como substituto para o procedimento cirúrgico, sendo a mesma baseada na administração de TxBo-A (Hwang et al., 2009).

O SG anterior deve ser tratado com recurso a aplicações laterais à asa do nariz. Em pacientes com SG posterior, a aplicação da TxBo-A deve envolver os músculos zigomáticos maior e menor, com a aplicação da toxina em dois pontos diferentes: o ponto de maior contração do nasolabial durante a atividade do sorriso, e o segundo ponto 2 cm lateralmente ao primeiro, ao nível da linha do tragus. No caso de pacientes que tenham SG misto, a aplicação da toxina deve ser realizada em todos os pontos acima mencionados. No entanto, a dose deve ser reduzida para 50% na lateral da asa do ponto do nariz. Em casos de assimetria labial, que ocorre devido a diferenças na atividade muscular, devem ser administradas injeções de diferentes doses em ambos os lados da face (Pedron, 2018).

De acordo com Mazzuco & Hexsel. (2010), existem outros parâmetros que tornam a TxBo-A uma terapêutica de eleição, tais como: facilidade e segurança de administração, utilização de pequenas doses, rápido início da ação, baixo risco e efeito reversível da TxBo-A.

O dimorfismo sexual e a influência da idade a nível do sorriso são de extrema importância. Sabe-se que as mulheres tendem a expor mais a gengiva do que os homens. Por outro lado, em indivíduos mais velhos a linha do lábio é significativamente mais baixa, podendo atingir até 2 mm de redução. Nestes pacientes, a linha inferior também altera significativamente e os dentes inferiores são proporcionalmente mais exibidos. O comprimento do lábio superior pode chegar a aumentar em quase 4 mm para os indivíduos mais velhos, enquanto, a elevação do lábio superior sofre consideravelmente menos alterações (Oliveira et al., 2011).

De forma a propor uma localização para a aplicação de TxBo-A segura e reprodutível, como método complementar para o tratamento do SG, conforme

determinado pela avaliação das características morfológicas dos três músculos do elevador labial, Hwang et al. (2009) desenvolveram um estudo com um total de 50 hemifaces de 25 cadáveres adultos (13 masculinos e 12 femininos; com idades entre 47 a 88 anos). As relações topográficas e as direções das fibras musculares do elevador labial (Levator Labii Superioris [LLS], Levator Labii Superioris Alaeque Nasi [LLSAN], e Zygomaticus Minor [ZMi]), foram investigadas. Procedeu-se ao exame de possíveis localizações de injeção através do estudo de marcos de superfície pré-determinados. Este estudo tinha como objetivo: (1) investigar a distribuição, características morfológicas e direção das fibras musculares dos três músculos do elevador labial (LLSAN, LLS e ZMi); (2) propor um ponto de injeção seguro e reprodutível para TxBo-A com marcos de superfície simples como referências. Os autores designaram o ponto de administração das injeções como “Ponto Yonsei”, que consiste basicamente num ponto localizado no centro do triângulo formado pelos músculos LLS, LLSAN e ZMi.

Os autores não observaram diferenças significativas entre indivíduos do sexo masculino e feminino ou entre os lados esquerdo e direito. Os três vetores passaram perto de uma região triangular formada por três pontos de referência de superfície. Estes autores citaram o estudo realizado por Tjan et al. 1984, o qual reportou diferenças de sexo na frequência da linha do sorriso. Este estudo mostrava que as linhas de sorriso baixo eram predominantemente uma característica masculina, e as linhas de sorriso alto eram predominantemente uma característica feminina. No entanto, esta informação contrastou com os resultados do estudo realizado por Hwang et al. (2009) que não demonstrou quaisquer diferenças entre géneros na direção das fibras musculares. Considerando que a coordenação complexa da musculatura perioral determina a eventual configuração do sorriso, a causa da diferença de género anteriormente referida continua a ser inconclusiva. Para Hwang et al. (2009) a incapacidade de avaliar a atividade muscular e a real conformação do sorriso nos cadáveres foi uma limitação do estudo.

#### **2.1.5.1 Revisão de literatura**

Uma descrição crítica e aprofundada de estudos relevantes sobre o uso terapêutico da TxBo-A no manejo do SG, será feita nessa secção.

Através de uma revisão bibliográfica, os autores Oliveira et al. (2011) chegaram à conclusão de que a dosagem correta de TxB0-A a ser aplicada para casos moderados a severos é de 2,5 U por 0,1 centímetros cúbicos, injetadas no máximo em quatro locais. Esta dosagem é suficiente, o que varia é o número de locais de injeção, sendo dois e quatro locais de aplicação para aqueles que apresentam 3 a 5 mm e mais de 5 mm de exposição, respectivamente. Com exposição menor que 3 mm não se recomenda o uso de TxB0-A pelo risco de sobrecorreção. A necessidade de reaplicação é em média de seis meses, podendo variar de 4 a 8 meses. Para os autores, de acordo com a literatura consultada, a TxB0-A, parece ser uma alternativa para os casos de SG determinados por etiologia exclusivamente muscular, destacando-se a hipercontração dos músculos LLS.

Sucupira & Abramovitz. (2012) deram início a um estudo no qual cinquenta e dois pacientes com queixas de SG foram sujeitos a terapêutica com TxB0-A. Os autores realizaram uma avaliação minuciosa do sorriso dos pacientes, avaliando os desvios existentes, incluindo a exposição gengival e a simetria do sorriso. Todos os pacientes foram submetidos a injeção de TxB0-A para baixar o lábio superior, de modo a conseguir uma cobertura apropriada da exposição gengival. Nos pacientes que apresentavam assimetria, a quantidade de TxB0-A injetada diferia de um lado para o outro. A TxB0-A foi injetada no músculo LLSAN, independentemente do tipo de sorriso. Neste estudo a quantidade média de TxB0-A administrada em cada injeção foi de 1,95 U. Após o procedimento, todos os pacientes mantiveram valores normais da proporção Moreley e sorrisos simétricos. A satisfação média dos pacientes foi de 9,75 numa escala de 10 pontos. Em 100% dos pacientes, os resultados persistiram durante pelo menos 3 meses.

Relativamente à melhor localização para a administração das injeções de TxB0-A, os autores concluíram que o LLSAN é o músculo ideal, e os sorrisos com falta de simetria poderiam ser resolvidos também com recurso à injeção de TxB0-A (Figura 6). Para os autores o tratamento do SG com TxB0-A no músculo LLSAN é um método eficaz, com um risco mínimo de complicações e uma satisfação muito elevada do paciente (Sucupira & Abramovitz, 2012).



*Figura 6 - Imagem retirada do artigo: Sucupira, E., & Abramovitz, A. (2012). Fotografias de pré-tratamento (acima) e de pós-tratamento (abaixo) de uma mulher negra de 30 anos com um sorriso simétrico, tratado com 2,32 U de TxB0-A por lado.*

Numa revisão sistemática com vista a resumir as diferentes técnicas de injeção utilizadas para o tratamento do SG, os autores Nasr et al. (2015) incluíram 4 estudos com um número total de 112 pacientes. Nestes estudos, o LLSAN foi o músculo sujeito a injeções de forma consistente. Os estudos diferiam na dose administrada e técnica adotada no uso da TxB0-A. Comparando as doses cumulativas, as quais variavam entre 1,95 U e 6 U, foi possível concluir que tanto doses baixas como altas poderiam ser utilizadas de forma eficaz no tratamento do SG. Embora estudos anteriores tenham demonstrado uma correlação entre doses mais elevadas de TxB0-A e a intensidade e duração dos relaxamentos musculares, não se pode tirar qualquer conclusão quanto à duração e intensidade das doses utilizadas nestes 4 estudos. Uma abordagem defendida por alguns autores consiste em começar com doses baixas de TxB0-A, com um ajuste numa fase posterior, caso seja necessário.

Os autores concluíram que a administração de TxB0-A constitui um novo método, eficaz e reversível para o tratamento do SG. A aplicação pode ser utilizada como

tratamento independente, coadjuvante de outras técnicas invasivas, ou como medida temporária enquanto se aguarda por uma solução permanente. A injeção de TxBo-A na face média e inferior deve ser cuidadosamente executada e apenas por profissionais experientes. Com base nos dados disponíveis na literatura, o músculo LLSAN deve ser considerado como o componente principal no tratamento do SG (Nasr et al., 2015).

O autor Patel (2012) deu início a um estudo de relato de caso de uma paciente de 13 anos Classe II de Angle, para correção de SG. O tratamento ortodôntico por si só não foi suficiente para a correção da exposição gengival excessiva durante o sorriso secundário à atividade muscular labial superior hiperativa. A exposição gengival durante o sorriso ainda era de cerca de 3,5 mm. Procedeu-se à administração de 1.25 U de Txbo-A tanto do lado direito como do esquerdo no Ponto Yonsei. Verificou-se uma redução bastante significativa da exposição gengival durante o sorriso, a qual era de 3,5 mm em fase intermédia, tornou-se de 0 mm após 2 semanas de tratamento com TxBo-A.

De acordo com os autores Sandler et al. (2007) os quais desenvolveram um estudo de relato de caso, descrevendo a utilização de TxBo-A como terapêutica para o SG numa paciente adulta do sexo feminino, para a qual o tratamento ortognático foi considerado inapropriado. Após discussão das opções; alongamento cirúrgico da coroa e facetas de forma a reduzir a exposição gengival; osteotomia Le Fort I com impacto maxilar anterior e posterior para reduzir a excessiva exposição maxilar num sorriso amplo; administração de TxBo-A para diminuir a hiper mobilidade do lábio superior levando à redução da exposição gengival excessiva. A paciente acabou por eleger a TxBo-A, uma vez que representava uma opção terapêutica menos invasiva, aliada aos resultados estéticos desejados.

A TxBo-A administrada em pequenas doses, na musculatura oral superior teve como objetivo afetar o LLS e as áreas musculares zigomáticas, num esforço para reduzir a hiper mobilidade labial superior da paciente. A mesma regressou uma semana após as aplicações de TxBo-A, tendo relatado efeito após alguns dias, mas relatou dificuldade em comer e ao pronunciar Ps e Bs. O lábio superior estava com menos mobilidade do que inicialmente. Num sorriso amplo, o lado direito do lábio cobriu as margens gengivais e 1/3 cervical dos incisivos e, no lado esquerdo, o lábio superior apenas retraiu para aproximadamente as margens gengivais dos incisivos. Assim sendo, notava-se uma ligeira assimetria do lábio superior. A paciente foi avisada de que a assimetria se tornaria

menos perceptível e que a fala voltaria normal brevemente, tendo sido agendada consulta para 2 semanas mais tarde. A paciente foi observada com regularidade, e os resultados estéticos continuaram a melhorar gradualmente. A assimetria do lábio superior continuou a diminuir e 3 meses após a realização do procedimento a retração labial estava quase ao nível ideal. Seis meses após o tratamento com TxBo-A, o seu efeito desapareceu completamente e voltou-se à situação inicial, de cerca de 8 mm de gengiva em sorriso amplo. Os autores consideram que uma grande vantagem do tratamento com a TxBo-A é a reversibilidade, pelo que se existir algum aspeto estético que cause descontentamento, o efeito é temporário (Sandler et al., 2007).

Um estudo apenas com pacientes que desejavam fazer tratamento com aplicação de TxBo-A, independentemente da eventual necessidade da cirurgia foi desenvolvido pelos autores (Rajagopal et al., 2021). Um total de 32 pacientes foram distribuídos em dois grupos: Grupo 1, pacientes com SG com menos de 5 mm, os quais foram submetidos à administração de 3 U de TxBo-A; Grupo II, pacientes com SG com mais de 5 mm, os quais foram submetidos à administração de 5 U de TxBo-A. Cada grupo foi submetido a 2 ciclos de aplicação com um intervalo de 7 meses, administrados no ponto Yonsei, bilateralmente, e foram observados durante um intervalo de 14 meses. O tratamento foi bem aceite pelos pacientes, não se desenvolveu qualquer reação alérgica ou anticorpos associados com a TxBo-A. Os efeitos permaneceram excelentes até 3 meses, após os quais o SG regrediu para os níveis iniciais. Alterações consideráveis começaram a recidivar até alcançar o 5º mês. Os autores recomendam a utilização da TxBo-A para a terapêutica do SG, uma vez que a técnica é segura, económica e de simples execução, mesmo que a mesma não apresente extensa longevidade, pode motivar os pacientes a recorrer ao procedimento cirúrgico, particularmente aqueles que têm um SG superior a 5 mm devido ao excesso vertical maxilar. Contudo, neste estudo os autores chegaram à conclusão que a durabilidade da TxBo-A foi superior nos pacientes com SG com menos de 5 mm (4 meses) e menor nos pacientes com SG superior a 5 mm (3 meses).

Cengiz et al. (2020) desenvolveram um estudo baseado em 28 pacientes que apresentavam um SG de mais de 2 mm. Estes foram divididos aleatoriamente em 2 grupos. A TxBo-A foi administrada igualmente à esquerda e à direita do músculo LLSAN no grupo 1 e no músculo orbicular oral no grupo 2. Procedeu-se à realização de fotografias e medições antes da aplicação da TxBo-A, bem como aos 3 dias, 15 dias, 1 mês, 4 meses,

5 meses, e 6 meses após a administração das injeções. Recorreu-se a VAS para avaliar o nível de satisfação. A quantidade média de gengiva visível no grupo 1 foi de 4,92 mm no início do tratamento e de 1,92 mm no 15º dia. No grupo 2, a quantidade média de gengiva visível foi de 4,58 mm no início do tratamento e de 2,16 mm no 15º dia. Verificou-se para ambos os grupos que as medições no 6º mês não voltaram aos seus valores iniciais. A diminuição das exposições gengivais no grupo 1 foi maior do que no grupo 2. Não houve diferença significativa entre os grupos a nível de regressão ao valor de exposição gengival de referência. Em ambos os grupos, verificou-se que o aumento da satisfação dos pacientes foi elevado. No entanto, os autores consideram que a aplicação de TxBo-A não pode ser classificada como um método de tratamento alternativo para casos de exposição gengival excessiva quando a etiologia consiste num excesso vertical da maxila, erupção dentária passiva, ou tecido gengival excessivo e/ou hipertrófico. No caso de um paciente com indicação cirúrgica, esta terapêutica não pode ser recomendada, uma vez que a aplicação de TxBo-A apenas pode oferecer uma solução temporária, e não um tratamento permanente para o paciente. Para além disso, existem algumas limitações inerentes à aplicação repetida de TxBo-A. Em alguns pacientes, o desenvolvimento de anticorpos e novos terminais axonais contra a TxBo-A apresentam uma resistência clínica ao efeito esperado da terapêutica. Outro aspeto importante a salientar diz respeito ao efeito psicológico da aplicação de TxBo-A. Atualmente, não existe nenhum estudo publicado que investigue os efeitos fisiológicos e psicológicos separadamente. Assim sendo, futuramente, seria importante o desenvolvimento de estudos com recurso a grupo placebo, de modo a fornecer informação esclarecedora. Para além disso, concluiu-se que o planeamento do tratamento deveria ser realizado considerando a estética do sorriso, o qual apresenta diferentes exigências segundo a idade e o género.

### **2.1.6 Cirurgia e implantologia**

Recentemente, foi relatada pelos autores Majid. (2010) a utilização clínica de TxBo-A em implantologia dentária para a redução profilática da força muscular do masséter e do músculo temporal após a realização de cirurgia de colocação de implantes em protocolos de carga imediata. Em indivíduos com distúrbios motores, os quais requerem cirurgia, a presença de movimentos involuntários pós-operatórios pode ser prejudicial à sua recuperação. A TxBo-A enfraquece o músculo e, ao fazê-lo, pode

melhorar a recuperação pós-operatória e a cicatrização. A cicatrização da ferida melhora se os músculos envolvidos forem sujeitos à aplicação de TxBo-A antes da cirurgia. Na cirurgia maxilo-facial, os pacientes submetidos as cirurgias reconstrutivas de pálpebras obtiveram sucesso na cicatrização de feridas após tratamento com TxBo-A.

A TxBo-A foi utilizada para imobilização muscular após fraturas do maxilar (prova de nível 4), de forma a reduzir as forças de deslocação nas extremidades da fratura e obter uma boa imobilização, nomeadamente em casos em que a fixação interna rígida não se encontra disponível ou não é viável. A terapêutica com TxBo-A também tem sido benéfica durante a fase inicial de osteointegração de implantes dentários. Esta indicação é maioritariamente experimental, mas alguns autores consideraram-na segura e eficaz na redução profilática da força muscular dos músculos masséter e temporal, após a colocação de implantes em protocolos de carga imediata (Majid, 2010).

Após a cirurgia, movimentos inadequados dos músculos adjacentes ao local da cirurgia podem dificultar a cicatrização. Desta forma, a terapêutica com TxBo-A pré ou pós-operatória pode facilitar a cicatrização, enfraquecendo estes músculos. Sabe-se que a injeção de TxBo-A nos músculos mastigatórios dos pacientes com fraturas maxilares, constitui o tratamento mais comum na cirurgia oral e maxilo-facial, prevenindo o deslocamento ósseo. Bons resultados têm sido obtidos com recurso à administração de TxBo-A nos músculos masséter e temporais, após cirurgia para colocação de implantes, uma vez que permite o enfraquecimento da força mastigatória aquando da realização de carga imediata ou tardia (Park et al., 2016).

Pacientes com próteses totais sobre implantes demonstram maior força de mordida após reabilitação comparativamente a pacientes com próteses removíveis segundo os autores (Salvoni et al., 2019). Assim sendo, é essencial proceder ao ajuste oclusal para a instalação e manutenção de próteses, evitando a sobrecarga dos implantes e aumentando a longevidade do tratamento de reabilitação. A perda de dentes provoca atrofia dos músculos mastigatórios devido à redução da função, mas a reabilitação de pacientes desdentados promove a força muscular e a recuperação da atividade, restaurando a capacidade mastigatória dos pacientes. No entanto, a ausência de propriocepção nos implantes dentários leva a que o paciente com próteses fixas sobre implantes exerça força mastigatória com uma sobrecarga que pode levar a perda óssea em torno dos mesmos ou a fratura de próteses, componentes protéticos, parafusos de retenção, e corpos de

implantes. A presença de DTM, que se caracteriza por um aumento substancial da força mastigatória pode comprometer o processo de reparação óssea, principalmente em casos de carga imediata. Assim, a aplicação de TxBo-A seria uma boa hipótese terapêutica, sendo bastante útil como modulador da força muscular, conferindo proteção aos implantes e respectivas próteses fixas (Salvoni et al., 2019).

A grande maioria das falhas que ocorrem na colocação de implantes dentários não estão associadas a problemas na osteointegração nem a doenças periimplantares, mas sim à sobrecarga oclusal. A baixa resistência do implante a essa sobrecarga deve-se à inexistência de ligamento periodontal, o que representa uma grande limitação na propriocepção e prejudica a distribuição da tensão no peri-implante (Donini et al., 2013).

#### **2.1.6.1 Revisão de literatura**

Uma descrição crítica e aprofundada de estudos relevantes sobre o uso terapêutico da TxBo-A na cirurgia e implantologia será feita nessa secção. Estudos estes que analisam o uso da TxBo-A como coadjuvante na modulação da força mastigatória, e também como potencial causadora da perda de volume ósseo mandibular.

Os autores Salvoni et al. (2019) deram início a um estudo prospetivo com uma amostra de 20 pacientes submetidos a cirurgia com implantes zigomáticos, com o objetivo de medir a intensidade da força muscular e da atividade elétrica dos músculos masséter e temporal anterior com base na terapêutica com TxBo-A. Para estes autores, tendo em conta a necessidade de proteção da prótese zigomática sobre implantes, em relação à força muscular excessiva, para além do ajuste oclusal, o presente estudo propôs a avaliação da modulação da força muscular e da atividade dos pacientes reabilitados com próteses sobre implantes zigomáticos através da administração de TxBo-A. Os dados foram recolhidos durante três meses consecutivos: antes da aplicação (dose única) de TxBo-A (30 U/músculo masséter; 10 U/músculo temporal) e após 30 e 90 dias de tratamento. Todos os grupos estudados foram analisados através de EMG e mostraram uma redução da atividade elétrica muscular durante a contração voluntária após 30 dias de tratamento (cerca de 47%), a qual reverteu progressivamente após 90 dias. Os músculos temporais anteriores apresentaram comportamento motor semelhante, com uma redução da atividade de 39%. Verificou-se uma redução de 17,68% na força mandibular e um

aumento de 14,22% na abertura da boca após 30 dias de administração de TxBo-A. Normalmente, três pontos de aplicação são suficientes e seguros para a difusão da TxBo-A. A utilização de um quarto ou mesmo um quinto ponto de aplicação pode causar o risco de difusão para os outros músculos ou para o ducto parotídeo. Assim, neste estudo os autores concluíram que a terapêutica com TxBo-A nos pacientes sujeitos a reabilitação com próteses sobre implantes zigomáticos reduz tanto o risco de complicações devido à ausência de propriocepção nas áreas reabilitadas como a presença de hábitos parafuncionais (Salvoni et al., 2019).

Uma revisão bibliográfica, tendo em vista a obtenção de informação acerca da TxBo-A e das suas indicações na implatologia em pacientes bruxómanos foi desenvolvida pelos autores (Donini et al., 2013). Este estudo teve em vista a revisão da literatura acerca do papel profilático e terapêutico da TxBo-A na reabilitação com implantes dentários com carga imediata, de forma a elaborar um protocolo de tratamento adequado a estes casos. O sucesso clínico e a longevidade dos tratamentos de reabilitação com prótese sobre implantes estão diretamente relacionados com o controlo biomecânico da oclusão. Devido à ausência de ligamentos periodontais, os implantes, ao contrário dos dentes naturais, reagem biomecanicamente de forma diferente às forças oclusais. Para além disso, a sobrecarga sobre os implantes tem sido considerada a principal causa do aparecimento de complicações mecânicas ou de falha no tratamento após a colocação dos implantes em função.

Estes autores concluíram que, tendo em conta a grande influência da sobrecarga oclusal para a perda de implantes dentários, é possível concluir que a avaliação dos sinais de bruxismo durante o planeamento dos casos clínicos é de grande importância, sendo essencial o recurso a métodos que possam minimizá-lo. Uma forma eficaz de “desprogramação” dos músculos responsáveis pelo excesso de forças destrutivas seria através da injeção intramuscular de TxBo-A em doses rigorosamente calculadas. A toxina atua em locais específicos dos músculos da mastigação, proporcionando uma redução eficaz do tônus do músculo injetado e, controlando assim os sintomas da hipertonia muscular mastigatória transitoriamente, impedindo que a sobrecarga oclusal inerente ao bruxismo tenha interferência no processo de osteointegração (Donini et al., 2013).

Segundo os autores Rao et al. (2010), se a colocação dos implantes for realizada em áreas ósseas onde predominam forças de tração, estas podem levar a um aumento da

reabsorção óssea, criando condições desfavoráveis para a integração do implante, especialmente se este ainda não estiver totalmente integrado, como, por exemplo, em casos de carga imediata. Assim, a redução profilática das forças mastigatórias através da aplicação de TxBo-A parece ser um bom coadjuvante terapêutico, de forma a evitar o descolamento da interface óssea do implante e a sobrecarga em áreas que foram sujeitas a cargas menores no pré-operatório. De forma a diminuir as cargas na interface óssea, existem algumas estratégias terapêuticas alternativas, tais como o uso de intercetores, terapias com *splints*, e dispositivos de Neuroestimulação Elétrica Transcutânea (TENS). Os intercetores e os *splints* tendem a alterar a localização e o padrão temporal do aumento das forças mastigatórias, enquanto os dispositivos TENS proporcionam relaxamento durante um período de tempo muito limitado. No entanto, estas estratégias não conferem proteção suficiente contra alterações noturnas inconscientes da posição mandibular. Desta forma, de modo a controlar as forças funcionais, a administração profilática de TxBo-A perto do momento da colocação dos implantes de carga imediata tem sido bastante recomendada, bem como a administração terapêutica de TxBo-A em pacientes que apresentem instabilidade após a colocação de implantes, com o objetivo de preservar o sistema de implante/restauração. A terapêutica bilateral exclusiva dos músculos masséteres, sem o tratamento dos músculos temporais, é geralmente suficiente para alcançar resultados satisfatórios tanto a nível profilático como terapêutico. No entanto, em casos de atrofia pré-operatória grave, o cirurgião pode querer aplicar a terapêutica em ambos os músculos. Administrando uma dose completa de 200-250 U para cada músculo masséter, de forma a proporcionar uma redução adequada das forças de mastigação até oito semanas. Estas recomendações baseiam-se nos princípios da fisiologia e cicatrização óssea, experiência clínica e aplicação em outras condições maxilo-faciais. No entanto, o objetivo terapêutico não se baseia numa redução permanente das forças mastigatórias, mas sim em criar uma situação de carga mais favorável durante uma fase de maior elasticidade na região da interface óssea, durante um tempo limitado de forma a permitir que o osso remineralize e o implante se reintegre na região da interface óssea.

Balanta-Melo et al. (2019) desenvolveram um estudo de revisão bibliográfica com o intuito de obter informação acerca da perda óssea na região mandibular de mamíferos adultos após terapêutica com TxBo-A nos músculos mastigatórios. Os autores incluíram neste estudo 14 artigos, dos quais 10 diziam respeito a estudos experimentais com animais e 4 eram referentes a estudos em humanos. Os efeitos colaterais relacionados com o osso

mandibular envolviam alterações celulares e metabólicas, degradação da microestrutura e alterações morfológicas. Embora a perda óssea tenha sido detetada na região condilar ou em osso alveolar, os mecanismos celulares e moleculares envolvidos nesse processo carecem de mais esclarecimentos. Uma questão interessante esclarecida também por estes autores, ao que acontece ao osso mandibular quando os músculos mastigatórios estão paralisados, uma vez que a contração muscular impulsiona a mecano-transdução e a sinalização molecular necessárias para a homeostase óssea. Para estes autores, as evidências pré-clínicas demonstram que a atrofia muscular mastigatória induzida pela TxBo-A, prejudica o desenvolvimento ósseo craniofacial, uma vez que reduz o tamanho de determinadas regiões mandibulares, como o côndilo, ao ter a sua morfologia alterada, isto quando comparada com indivíduos normalmente desenvolvidos

A realização de estudos pré-clínicos é de extrema importância, de forma a evitar riscos de efeitos adversos da atrofia mastigatória induzida pela TxBo-A no osso da região mandibular, o que permite evitar riscos desnecessários em ensaios humanos. No entanto, devido aos danos ósseos observados pelos autores, após terapêutica com TxBo-A nos músculos masséteres, em estudos com animais, não se pode considerar pertinente ou ético realizar o mesmo estudo em humanos. Para estes autores, é essencial que futuramente sejam realizadas novas abordagens acerca da atrofia/paralisia muscular e dos eventos de osteopenia que a mesma causa além do desenvolvimento de mais investigação acerca desta temática, de modo a fornecer evidências para a conceção de estratégias que permitam controlar estes efeitos colaterais a nível ósseo durante o uso terapêutico de TxBo-A. Toda informação acerca de potenciais perdas ósseas na região mandibular devem explicadas aos pacientes previamente a qualquer terapêutica com TxBo-A nos músculos mastigatórios (Balanta-Melo et al., 2019).

Os autores Raphael et al. (2014) desenvolveram o primeiro estudo em humanos baseado nas consequências a nível ósseo relacionadas com a terapêutica de TxBo-A nos músculos da mastigação. Eles avaliaram imagens derivadas de Tomografia Computadorizada de Feixe Cônico (CBCT) de 16 pacientes do sexo feminino. Foram avaliadas imagens dos côndilos bilaterais em 7 pacientes expostas a múltiplas sessões de TxBo-A nos músculos da mastigação e 9 pacientes não expostas, todas elas com DTM e disfunção de ATM. Neste estudo só foram avaliadas pacientes do sexo feminino pois para os autores as mulheres são desproporcionalmente afetadas e apresentam um risco maior

de osteoporose e osteopenia. Dois radiologistas orais e maxilofaciais avaliaram as imagens do CBCT, com o objetivo de pesquisar evidências de alterações trabeculares consistentes com a osteopenia. Ambos os avaliadores verificaram uma diminuição da densidade em todas as participantes expostas à TxBo-A, não tendo sido verificada qualquer alteração nas participantes não expostas. Segundo estes autores, embora as injeções de TxBo-A não reduzam claramente a carga mecânica nos ossos, estas quando aplicadas nos músculos da mastigação, levam a uma redução da carga habitual do côndilo mandibular e do osso alveolar, introduzindo o risco de osteopenia de desuso nestas estruturas. Este aspeto pode influenciar de forma negativa futuras opções terapêuticas, como o aumento regenerativo do osso e a instalação de implantes dentários, devido à redução do volume e densidade óssea. Assim, os resultados deste estudo sugerem a possibilidade de alterações morfológicas significativas, a longo prazo, nos côndilos mandibulares, após tratamento com TxBo-A, uma vez que o osso condilar perde densidade antes de ter tempo de ser totalmente remodelado. No entanto, tendo em conta a dimensão da amostra e a natureza transversal destas descobertas, é essencial o desenvolvimento de uma investigação longitudinal com uma amostra maior. A magnitude do risco, a generalização dos resultados para os pacientes do sexo masculino e as consequências clínicas a longo prazo deste efeito devem ser avaliadas em futuros estudos.

Em um estudo de caráter experimental, com base em 20 voluntários os autores Lee et al. (2017) dividiram de forma aleatória de 2 grupos (Grupo I e Grupo II). Os voluntários Grupo I receberam apenas uma injeção de TxBo-A, enquanto os voluntários do Grupo II receberam duas injeções de TxBo-A, sendo a segunda injeção administrada 4 meses após a primeira. Ambos os grupos foram avaliados utilizando Tomografia Computadorizada de Feixe Cônico Tridimensional (CBCT-3D) antes da primeira injeção e 6 meses após a primeira injeção. Neste estudo, os autores constataram que as espessuras dos músculos masséter e as áreas transversais sofreram uma redução significativa em ambos os grupos, no entanto, esta redução foi mais evidente no Grupo II. A largura intergonal da área do ângulo mandibular não se alterou de forma significativa em nenhum dos grupos, no entanto, o volume ósseo da área do ângulo goníaco mandibular foi reduzido de forma mais significativa no Grupo II. Segundo os autores, este estudo apresentava algumas limitações, principalmente no que diz respeito ao tamanho da amostra, o qual era demasiado reduzido para identificar pequenas alterações nos parâmetros em análise. Desta forma, estudos de maior dimensão poderão ser uma mais

valia para encontrar uma redução mais significativa do volume do ângulo mandibular no grupo sujeito a uma única injeção. Neste estudo apenas se procedeu à análise de imagens de CBCT-3D capturadas 6 meses após a injeção de TxBo-A, as alterações para além desta fase não foram investigadas. Segundo os autores, a administração repetida de TxBo-A pode induzir alterações no volume ósseo na área do ângulo mandibular. Se forem planeadas múltiplas aplicações de TxBo-A no músculo masséter, o efeito colateral indesejado mencionado anteriormente deve ser cuidadosamente monitorizado (Lee et al., 2017).

De acordo com Al Ahmary et al. (2020) após procedimento cirúrgico, a recuperação do local pode ser impedida na presença de movimentos impróprios dos músculos vizinhos. Desta forma, a administração de injeções de TxBo-A podem auxiliar na cicatrização quando aplicadas previamente ou posteriormente à cirurgia, devido ao facto de proporcionarem um enfraquecimento dos músculos. O processo de cicatrização pode ser facilitado caso os músculos que circundam o local, sejam injetados com TxBo-A previamente ao ato cirúrgico. Segundo estes autores, a aplicação de TxBo-A nos músculos da mastigação de pacientes com fraturas da mandíbula, procedimento muito presente na cirurgia oral e maxilofacial, previne o desvio ósseo. Em casos de traumatismos orais e maxilofaciais a utilização da TxBo-A em doses elevadas pode ser vista como uma forma de imobilização terapêutica, uma vez que permite o relaxamento muscular, controlando assim osso facial fraturado. Os autores defendem ainda que a administração de injeções de TxBo-A no ventre anterior do músculo digástrico tem sido utilizada com sucesso na reparação da mordida aberta anterior pós trauma. No entanto, a importância da TxBo-A na cirurgia oral e maxilofacial não deve ser superestimada.

### **2.1.7 Mialgia**

A dor mastigatória miofascial consiste numa dor facial de caráter crónico, a qual pode apresentar-se como parte do conjunto das DTMs (Sidebottom et al., 2013).

A dor miofascial resulta frequentemente da hiperatividade dos músculos da mastigação (apertamento e bruxismo), bem como da hipermobilidade do côndilo. Esta dor pode, por vezes irradiar para a região do músculo afetado, durante o sono ou após

exercício intenso dos músculos da mastigação. De uma forma geral, os músculos que levam ao encerramento da mandíbula (masséter, temporal e pterigoideu medial) e os que levam à protrusão da mandíbula (pterigoideu lateral) são afetados (Colhado et al., 2009).

A marca clínica da dor miofascial consiste no estímulo do ponto gatilho. Este contém uma componente de nociceptores sensoriais que proporcionam sensações de dor, contrações localizadas nos músculos e dor referida. Pacientes com dor miofascial podem apresentar diversas sensações de dor neuropática, como sensação de queimação, parestesia, hiperestesia e alodinea (maior sensibilidade ao toque) (Sidebottom et al., 2013).

Uma vez realizado o diagnóstico de dor miofascial, existem algumas propostas de tratamentos tradicionais em causa, tais como, medicação, fisioterapia, goteiras oclusais, infiltrações com soluções anestésicas, as quais são habitualmente recomendadas e, na maioria dos casos, com bons resultados. No entanto, para alguns pacientes, mesmo após diversas tentativas com recurso às terapêuticas referidas, não é possível atingir o alívio da dor. Desta forma, surgiram novas propostas de tratamento, entre as quais a aplicação de TxBo-A (Maria et al., 2014).

A TxBo-A pode enfraquecer de forma seletiva a musculatura dolorosa descontinuando o ciclo espasmo-dor. Além de constituir um forte inibidor da libertação de ACh, a TxBo-A apresenta a capacidade de inibição de outros neurotransmissores e neuropeptídeos, o que corresponde à sua ação analgésica e anti-inflamatória (Colhado et al., 2009; Maria et al., 2014).

Em 1994 surgiram as primeiras publicações referentes à utilização de TxBo-A no tratamento da dor miofascial. Contudo, a dimensão das amostras era reduzida e os resultados contraditórios (Colhado et al., 2009).

Esta modalidade de tratamento foi aprovada desde outubro de 2010 pela FDA (Food and Drug Administration) e mais recentemente também pela Federação Europeia de Dores de Cabeça. Esta aprovação foi fundamentada no estudo Fase III de Investigação de Avaliação da Terapia de Profilaxia de Enxaqueca 1 e 2, na qual teve uma diminuição importante (mais de 30%) no número de dias e ocorrências de enxaqueca (Valdemar, L., 2021).

### 2.1.7.1 Revisão de literatura

A partir desta secção será feita uma descrição crítica e aprofundada de estudos relevantes sobre o uso terapêutico da TxBo-A na Mialgia.

Um estudo randomizado, controlado por placebo, no qual procederam-se à análise de 21 pacientes com dor miofascial persistente e sem alívio após terapias convencionais foi desenvolvido pelos autores (Ernberg et al., 2011). O objetivo deste estudo seria testar a hipótese de que a TxBo-A era mais eficiente do que a solução salina para o tratamento da dor miofascial persistente. Entretanto para os autores, não se verificaram diferenças significativas entre as substâncias aplicadas, mas o fator tempo influenciou os resultados de forma significativa, sendo que a aplicação de TxBo-A levou à diminuição da variação média da intensidade da dor em 33% após 1 mês e em 30% após 3 meses, comparativamente a solução salina. Estes resultados não indicam um efeito clínico importante do uso da TxBo-A em pacientes com dor miofascial persistente. Para além disso, o seu elevado custo comparativamente a outros tratamentos, não a torna uma opção de primeira linha. No entanto, em situações de dor que não possam ser resolvidas com o tratamento conservador, a TxBo-A poderá ser utilizada como coadjuvante. Efeitos secundários como dor de cabeça, cansaço ou fadiga, dores na mandíbula, sintomas semelhantes aos de gripe e boca seca foram frequentemente relatados, mas sem relação comprovada com a utilização de TxBo-A (Tabela 4). Todos estes efeitos secundários acabaram por desaparecer ao fim de 1 mês de monitorização.

**Tabela 4** - Tabela adaptada do artigo: (Ernberg et al., 2011).

<b>Efeitos secundários relatados pelos pacientes</b>		
	Toxina Botulínica	Soro fisiológico
Dor de cabeça	7	9
Cansaço ou fadiga	2	4
Dores na mandíbula	3	1
Sintomas semelhantes aos da gripe	2	1
Boca seca	1	Nenhum

Laskin (2012) levou a cabo um estudo, que teve como principal objetivo apresentar argumentos contra o uso da TxBo-A na gestão da dor e disfunção miofascial com envolvimento dos músculos da mastigação. Este autor refere que por se tratar de um processo inflamatório, a diminuição da atividade muscular com recurso à aplicação de TxBo-A como forma de tratamento é questionável, o que faz deste conceito algo não comprovado. Para o autor, embora não exista nenhum risco envolvido na utilização de um dispositivo de mordida, isso já não se verifica para a TxBo-A. O tratamento dos pontos de gatilho com alongamentos, terapias manipuladoras e injeções anestésicas parecem ser opções preferíveis comparativamente ao risco de causar uma paralisia muscular. Para além dos argumentos referidos contra a terapêutica com TxBo-A, o autor também salienta o elevado custo deste tipo de tratamento e o facto de proporcionar um efeito geralmente temporário, o que implica a necessidade de repetições, uma vez que a função muscular regride num período de semanas a meses, desaconselhando a utilização desta substância.

Sidebottom et al. (2013) procederam ao desenvolvimento de um estudo prospetivo, com base em 62 pacientes que não obtiveram melhorias após a aplicação de tratamentos conservadores para gerir a dor mastigatória miofascial e, que não estavam dispostos a tomar antidepressivos tricíclicos de baixa dose para relaxamento muscular, tendo sido submetidos à aplicação de TxBo-A. Como resultado, 49 (79%) pacientes demonstraram alguma melhoria (dor diminuída em mais de 25%). Contudo, para os autores, apesar do sucesso do tratamento, um pequeno número de pacientes, não apresentaram bons resultados e a possibilidade de tratamento com antidepressivos em baixa dose, foi considerada. Como efeitos secundários, foi relatado dificuldade em falar e uma incapacidade momentânea em sorrir, apenas na primeira semana pós injeção com TxBo-A. Além disso um paciente também apresentou perda massetérica e enfraquecimento do zigomático esquerdo, algo que, segundo os autores, foi solucionado sem complicações.

Para estes autores, o estudo realizado teve resultados incentivadores, mas apenas em pacientes adequados ou num determinado momento do tratamento, além de que o custo também pode ser um problema para a terapêutica com TxBo-A, tal como também indicado pelos autores Ernberg et al. (Sidebottom et al., 2013).

Um estudo com base em 100 pacientes do sexo feminino, os quais foram distribuídos de forma aleatória em 5 grupos: aparelho oral, solução salina e 3 dosagens diferentes de TxBo-A, tendo em vista avaliar a segurança e eficácia destas dosagens diferentes de toxina para o tratamento da dor miofascial persistente foram levados a cabo pelos autores (De La Torre Canales et al., 2020). A intensidade da dor e o seu limiar sob tensão foram avaliados até 24 semanas após o tratamento. Também foram avaliados os efeitos secundários relativos à contração muscular, densidade muscular, volume ósseo e desempenho da mastigação. Foi verificada uma diminuição considerável da dor subjetiva em todos os 3 grupos que receberam tratamento com diferentes dosagens de TxBo-A sete dias após as injeções e durante todo o ensaio. Além disso, não foram encontradas diferenças consideráveis entre os grupos de TxBo-A. Independentemente da dosagem, a TxBo-A foi tão eficiente quanto o aparelho oral para o tratamento da dor miofascial persistente. Contudo os autores, sugerem que devido aos efeitos secundários relatados, devem ser aplicadas dosagens baixas de TxBo-A em pacientes com dor miofascial persistente que não conseguem ser beneficiados pelos tratamentos conservadores.

Os autores concluíram que a aplicação de TxBo-A pode ser tão eficaz quanto a utilização de aparelho oral no tratamento da dor miofascial persistente. Porém, devido aos efeitos secundários relacionados com a dose de TxBo-A, os tratamentos tradicionais (por exemplo: aparelho oral) devem ser a primeira opção para este tipo de desordem. Ainda assim, os autores sugerem que em pacientes que não obtenham um alívio considerável da dor através das terapias conservadoras, devem ser utilizadas baixas doses de TxBo-A. Desta forma, é essencial o desenvolvimento de mais ensaios de modo a ajustar as indicações de TxBo-A (De La Torre Canales et al., 2020).

Com o objetivo de avaliar o efeito, segurança e indicações de tratamento, os autores Montes-Carmona et al. (2021) desenvolveram um ensaio clínico randomizado. Estes dividiram 60 pacientes com Síndrome Mastigatória da Dor Miofascial (SMDM) em três grupos iguais; grupo solução salina, grupo lidocaína e grupo TxBo-A nos músculos masséter, temporal e pterigóideu, após uma análise de EMG. A comparação entre os três grupos demonstrou diferenças consideráveis para o grupo TxBo-A na diminuição da dor (entre o dia 0 e 28) e nos movimentos de lateralidade (entre o dia 0 e 7), indicativo de melhoria a partir da primeira semana após injeção. Esta melhoria durou até ao dia 180 e teve um resultado mais expressivo em pacientes com mialgia localizada

comparativamente a pacientes com dor referida. Para o grupo lidocaina, os autores referem que o bloqueio periférico pode ser eficiente para alguns pacientes com perturbações de dor facial, uma vez que a eliminação da dor nestas situações fundamenta-se no resultado terapêutico com pequenas concentrações de anestésicos locais, que bloqueiam de forma seletiva as fibras sensoriais. Segundo este estudo, esta questão pode ter alguma utilidade para auxiliar no diagnóstico diferencial das situações de dor mencionadas.

Os autores concluíram que a TxBo-A pode ser considerada como uma escolha terapêutica segura e eficaz para os pacientes com SMDM localizada, uma vez que diminui a dor e melhora os movimentos mandibulares, com resultados que permaneceram por 6 meses (Montes-Carmona et al., 2021).

Ainda que os estudos relatados não definam os benefícios da TxBo-A para tratamento da dor miofascial, esta substância apresenta um grande potencial terapêutico, sendo que é essencial o desenvolvimento de novos estudos, com amostras de grande dimensão, diferentes locais de aplicação e diferentes dosagens, de forma a reunir evidências científicas sólidas e incontestáveis para a indicação da TxBo-A, dando ao paciente segurança e confiança para a sua utilização (Maria et al., 2014).

### III. CONCLUSÃO

A TxB0 consiste numa neurotoxina com ação neuroparalisante, sendo considerada uma das mais potentes toxinas biológicas estudadas até os dias de hoje, a qual no passado, era vista como o principal fator de uma doença fatal, o botulismo.

Com a correta indicação, a TxB0-A é capaz de mostrar ser um fármaco eficaz, relativamente seguro e de ação rápida, em média cinco dias após ser aplicada, apresentando uma durabilidade entre quatro e cinco meses, o que a torna num fármaco bastante atrativo. Esta neurotoxina apresenta capacidade de reversibilidade, é minimamente invasiva e com efeitos colaterais raros e passageiros, o que a torna bastante interessante para os profissionais de saúde e incentivador e tranquilizador para os pacientes, uma vez que antes, a maioria dos tratamentos propostos para certas condições eram apenas os tratamentos cirúrgicos. Apesar disso, o paciente deve ter a autonomia de decisão, após ser corretamente informado pelo médico dentista, de forma clara e esclarecedora, de todas os aspetos inerentes ao tratamento com a TxB0-A.

A utilização da TxB0-A consiste num recurso relativamente novo e está a ganhar cada vez mais evidências científicas e dimensão na prática clínica da medicina dentária. Oferece ao médico dentista outra ferramenta extremamente eficaz para o tratamento de condições como o bruxismo, sialorreia, DTM, SG, mialgia e até mesmo na cirurgia e implantologia. A TxB0-A pode ser um ótimo coadjuvante para o tratamento de condições que derivam dos músculos da mastigação e pericranianas, auxiliando assim o médico dentista a alcançar o sucesso nos seus tratamentos. Contudo, é essencial o maior conhecimento possível acerca da anatomia dos músculos da cabeça e pescoço, correta indicação da utilização da TxB0-A, dosagem ideal, possíveis reações adversas e limitações. Além do mais é de extrema importância que este fármaco seja administrado por profissionais qualificados.

Normalmente o tratamento com a TxB0-A não é um tratamento de primeira linha, devido ao seu elevado custo e necessidade frequente de novas aplicações, o que para alguns pode ser considerado uma desvantagem desta modalidade terapêutica. O mais importante a ter em conta é que este fármaco está à disposição, podendo auxiliar no dia-a-dia clínico, fazendo parte arsenal do médico dentista para a elaboração de um bom plano de tratamento, aumentando assim o potencial de sucesso no resultado dos tratamentos.

Pelo facto de o uso da TxBo-A ainda ser relativamente nova na prática clínica da medicina dentária, é compreensível que ainda existam poucos estudos no que se refere ao uso terapêutico deste fármaco e a sua respetiva eficácia.

A grande maioria dos estudos analisados para elaboração desta revisão de literatura, demonstraram que a terapêutica com recurso à utilização da TxBo-A apresenta resultados animadores e até mesmo encorajadores, nomeadamente no controlo de problemas que envolvam a musculatura da face, apresentando resultados parecidos ou por vezes, até melhores que as terapias conservadoras. Contudo, é importante salientar a existência de estudos que se depararam com efeitos adversos como a perda de massa muscular e densidade óssea, ocorrendo em alguns casos na região massetéica e região óssea mandibular.

Assim sendo, é fulcral o desenvolvimento de mais estudos, essencialmente baseados em ensaios clínicos, randomizados, duplo-cegos, com grande variedade de género e prospetivos, de forma a que seja possível obter mais segurança na utilização deste recurso terapêutico na prática clínica de medicina dentária. Assim, é essencial obter mais informação acerca da indicação correta, dosagem adequada, critérios de diagnóstico, locais ideais de injeção, de modo a confirmar a eficácia e viabilidade do tratamento com TxBo a curto e a longo prazo.

#### IV. BIBLIOGRAFIA

Ågren, M., Sahin, C., & Pettersson, M. (2020). The effect of botulinum toxin injections on bruxism: A systematic review. *Journal of Oral Rehabilitation*, 47(3), 395–402. <https://doi.org/10.1111/joor.12914>

Al Ahmary, A. W., Alqhtani, S. M., Alshahrani, B. A., Alkaram, W. A., Alhadad, B. S., & Elmarakby, A. M. (2020). Clinical applications of botulinum toxin in oral and maxillofacial surgery. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 8(L), 260–271. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2020.4587>

Al-Hussain, A., Almahozi, E., Bakhsh, K., Jayar, R., Aljohani, R., Alzahrani, A., ... & Althobaiti11, M. (2021). Effectiveness of Botulinum Toxin in Managing Temporomandibular Disorders: A Systematic Review.

Almutairi, F. A., Almansour, M. M., Mansour Almansour, I., Alwazzan, R. A., Alrashaid, H. M., & Baseer, M. A. (2020). the Role of Botox in the Management of Tmj Disorders- a Systematic Review. *Annals of Dental Specialty*, 8(4), 1–9. <http://www.isinet.com>

Alrefai, A. H., Aburahma, S. K., & Khader, Y. S. (2009). Treatment of sialorrhea in children with Cerebral Palsy: A double-blind placebo controlled trial. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 111(1), 79–82. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2008.09.001>

Amantéa, D. V., Novaes, A. P., Campolongo, G. D., & de Barros, T. P. (2003). A Utilização da Toxina Botulínica tipo A na Dor e Disfunção. *Jornal Brasileiro de Oclusão, ATM e Dor Orofacial*, 3(10), 170–173.

Awan, K. H., Patil, S., Alamir, A. W. H., Maddur, N., Arakeri, G., Carrozzo, M., & Brennan, P. A. (2019). Botulinum toxin in the management of myofascial pain associated with temporomandibular dysfunction. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, 48(3), 192–200. <https://doi.org/10.1111/jop.12822>

Balanta-Melo, J., Toro-Ibacache, V., Kupczik, K., & Buvinic, S. (2019). Mandibular bone loss after masticatory muscles intervention with botulinum toxin: An approach from basic research to clinical findings. *Toxins*, 11(2). <https://doi.org/10.3390/toxins11020084>

Barbosa, C. M. R., & de Albergaria Barbosa, J. R. (2017). *Toxina Botulínica em odontologia*. Elsevier Brasil.

Blasco, P. A., & Allaire, J. H. (1992). Drooling in the developmentally disabled: management practices and recommendations. Consortium on Drooling. *Developmental medicine and child neurology*, 34(10), 849–862.

Blumenfeld A. Botulinum Toxin Type A in The Treatment of Dental Conditions. *Inside Dentistry*. 2007;3(6).

Bushara K. O. (1997). Sialorrhea in amyotrophic lateral sclerosis: a hypothesis of a new treatment--botulinum toxin A injections of the parotid glands. *Medical hypotheses*, 48(4), 337–339. [https://doi.org/10.1016/s0306-9877\(97\)90103-1](https://doi.org/10.1016/s0306-9877(97)90103-1)

Calis, A. S., Colakoglu, Z., & Gunbay, S. (2019). ScienceDirect The use of botulinum toxin-a in the treatment of muscular temporomandibular joint disorders. *Journal of Stomatology Oral & Maxillofacial Surgery*, 120(4), 322–325. <https://doi.org/10.1016/j.jormas.2019.02.015>

Cardoso, F. (2018). Botulinum toxin in parkinsonism: The when, how, and which for botulinum toxin injections. *Toxicon*, 147, 107–110. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2017.08.018>

Cengiz, A. F., Goymen, M., & Akcali, C. (2020). Efficacy of botulinum toxin for treating a gummy smile. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 158(1), 50–58. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2019.07.014>

Colhado, O. C. G., Boeing, M., & Ortega, L. B. (2009). Toxina botulínica no tratamento da dor. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 59(3), 366–381. <https://doi.org/10.1590/S0034-70942009000300013>

Dall 'antonia, M., Martins De Oliveira Netto, R., Sanches, M. L., & Guimarães, A. S. (2013). *Jaw muscles myofascial pain and botulinum toxin\* Dor miofascial dos músculos da mastigação e toxina botulínica*. 14(1), 52–57.

De La Torre Canales, G., Alvarez-Pinzon, N., Muñoz-Lora, V. R. M., Peroni, L. V., Gomes, A. F., Sánchez-Ayala, A., Haiter-Neto, F., Manfredini, D., & Rizzatti-Barbosa,

- C. M. (2020). Efficacy and safety of botulinum toxin type a on persistentmyofascial pain: A randomized clinical trial. *Toxins*, 12(6). <https://doi.org/10.3390/toxins12060395>
- De la Torre Canales, G., Câmara-Souza, M. B., do Amaral, C. F., Garcia, R. C. M. R., & Manfredini, D. (2017). Is there enough evidence to use botulinum toxin injections for bruxism management? A systematic literature review. *Clinical Oral Investigations*, 21(3), 727–734. <https://doi.org/10.1007/s00784-017-2092-4>
- de Mello Sposito, M. (2004). Toxina botulínica tipo A-propriedades farmacológicas e uso clínico. *Acta Fisiátrica*, 11, 7–44.
- Donini, E., Tuler, W., & Amaral, M. (2013). Uso da toxina botulínica tipo A em pacientes com bruxismo reabilitados com prótese do tipo protocolo em carga imediata. *Rev Jornal Ilapeo, Curitiba*, 07, 39–45.
- Editorial. Attrition of the grinding and cutting surfaces of teeth. *Southern Dent Examiner* (1860) -1; 1:24.5
- van Ermengem E. (1979). Classics in infectious diseases. A new anaerobic bacillus and its relation to botulism. E. van Ermengem. Originally published as "Ueber einen neuen anaëroben Bacillus und seine Beziehungen zum Botulismus" in *Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten* 26: 1-56, 1897. *Reviews of infectious diseases*, 1(4), 701–719.
- Erbguth, F. J. (2008). From poison to remedy: The chequered history of botulinum toxin. *Journal of Neural Transmission*. <https://doi.org/10.1007/s00702-007-0728-2>
- Ernberg, M., Hedenberg-Magnusson, B., List, T., & Svensson, P. (2011). Efficacy of botulinum toxin type A for treatment of persistent myofascial TMD pain: A randomized, controlled, double-blind multicenter study. *Pain*, 152(9), 1988–1996. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.03.036>
- Faulkner K. D. (1990). Bruxism: a review of the literature. Part I. *Australian dental journal*, 35(3), 266–276. <https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.1990.tb05406.x>
- Freund, B. J., & Schwartz, M. (2002). Relief of tension-type headache symptoms in subjects with temporomandibular disorders treated with botulinum toxin-A. *Headache*, 42(10), 1033–1037. <https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.2002.02234.x>

Giess, R., Naumann, M., Werner, E., Riemann, R., Beck, M., Puls, I., Reiners, C., & Toyka, K. V. (2000). Injections of botulinum toxin A into the salivary glands improve sialorrhoea in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 69(1), 121–123. <https://doi.org/10.1136/jnnp.69.1.121>

Glickman, S., & Deaney, C. N. (2001). Treatment of relative sialorrhoea with botulinum toxin type A: Description and rationale for an injection procedure with case report. *European Journal of Neurology*, 8(6), 567–571. <https://doi.org/10.1046/j.1468-1331.2001.00328.x>

Goldstein, G., DeSantis, L., & Goodacre, C. (2021). Bruxism: Best Evidence Consensus Statement. *Journal of prosthodontics: official journal of the American College of Prosthodontists*, 30(S1), 91–101. <https://doi.org/10.1111/jopr.13308>

Gonçalves, S. (2016, May 30). Disfunção temporomandibular - perspectiva atual. *Jornal Dentistry*, pp. 22–24. Retrieved from <https://www.jornaldentistry.pt/pdf/OJD62Disfunção.pdf>

Govindaraju, P., Sadand, S., Venugopal, S., kumar Ramaiah, S., Mathew, M., Chikkanayakanahally Parashuram, S., & Sethuraman, S. (2016). Botulinum toxin - An Innovative Treatment Approach In Dental Practice. *Journal of Young Pharmacists*, 8(1), 02–05. <https://doi.org/10.5530/jyp.2016.1.2>

Guarda-Nardini, L., Manfredini, D., Salamone, M., Salmaso, L., Tonello, S., & Ferronato, G. (2008). Efficacy of botulinum toxin in treating myofascial pain in bruxers: A controlled placebo pilot study. *Cranio - Journal of Craniomandibular Practice*, 26(2), 126–135. <https://doi.org/10.1179/crn.2008.017>

Huamani, M. A. U., Moreira, L. A., Araújo, N. S. de Napimoga, M. H., Junqueira, J. L. C., & Miranda, M. E. (2017). Use of botulinum toxin type a in temporomandibular disorder. *RGO - Revista Gaúcha de Odontologia*, 65(2), 151–155. <https://doi.org/10.1590/1981-863720170002000093144>

Hwang, W. S., Hur, M. S., Hu, K. S., Song, W. C., Koh, K. S., Baik, H. S., Kimo, S. T., Kim, H. J., & Lee, K. J. (2009). Surface anatomy of the lip elevator muscles for the

treatment of gummy smile using botulinum toxin. *Angle Orthodontist*, 79(1), 70–77. <https://doi.org/10.2319/091407-437.1>

Johnson, E. A., & Montecucco, C. (2008). Botulism. *Handbook of clinical neurology*, 91, 333–368. [https://doi.org/10.1016/S0072-9752\(07\)01511-4](https://doi.org/10.1016/S0072-9752(07)01511-4)

Katz H. (2005). Botulinum toxins in dentistry--the new paradigm for masticatory muscle hypertonicity. *Singapore dental journal*, 27(1), 7–12.

Kina, S. e Bruguera, A. (2008). Invisible – Restauraciones Estéticas Cerámicas. São Paulo, Editora Artes Médicas, pp. 23-78.

Krasnevs'kyy, R. (2018). Toxina Botulínica: Aplicabilidade em medicina dentária [Unpublished doctoral dissertation]. Instituto Universitário Egas Moniz.

Kurtoglu, C., Gur, O. H., Kurkcu, M., Sertdemir, Y., Guler-Uysal, F., & Uysal, H. (2008). Effect of Botulinum Toxin-A in Myofascial Pain Patients With or Without Functional Disc Displacement. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 66(8), 1644–1651. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2008.03.008>

Lakraj, A. A., Moghimi, N., & Jabbari, B. (2013). Sialorrhea: Anatomy, pathophysiology and treatment with emphasis on the role of botulinum toxins. *Toxins*, 5(5), 1010–1031. <https://doi.org/10.3390/toxins5051010>

Laskin, D. M. (2012). Botulinum toxin A in the treatment of myofascial pain and dysfunction: The case against its use. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 70(5), 1240–1242. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2011.05.030>

Lavigne, G. J., Khoury, S., Abe, S., Yamaguchi, T., & Raphael, K. (2008). Bruxism physiology and pathology: an overview for clinicians. *Journal of oral rehabilitation*, 35(7), 476–494. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2842.2008.01881.x>

Lee, H. J., Kim, S. J., Lee, K. J., Yu, H. S., & Baik, H. S. (2017). Repeated injections of botulinum toxin into the masseter muscle induce bony changes in human adults: A longitudinal study. *Korean Journal of Orthodontics*, 47(4), 222–228. <https://doi.org/10.4041/kjod.2017.47.4.222>

Lipp, A., Trottenberg, T., Schink, T., Kupsch, A., & Arnold, G. (2003). A randomized trial of botulinum toxin A for treatment of drooling. *Neurology*, *61*(9), 1279–1281. <https://doi.org/10.1212/WNL.61.9.1279>

Lobbezoo, F., Ahlberg, J., Glaros, A. G., Kato, T., Koyano, K., Lavigne, G. J., de Leeuw, R., Manfredini, D., Svensson, P., & Winocur, E. (2013). Bruxism defined and graded: an international consensus. *Journal of oral rehabilitation*, *40*(1), 2–4. <https://doi.org/10.1111/joor.12011>

Lobbezoo, F., Brouwers, J. E., Cune, M. S., Naeije, M. (2006). Dental implants in patients with bruxing habits. *J Oral Rehabil.* *33*, 152-9.

Long, H., Liao, Z., Wang, Y., Liao, L., & Lai, W. (2012). Efficacy of botulinum toxins on bruxism: An evidence-based review. *International Dental Journal*, *62*(1), 1–5. <https://doi.org/10.1111/j.1875-595X.2011.00085.x>

Machado, E., dos Santos, L. Z., Custódio, L. G., & Cunali, P. A. (2012). Botulinum toxin for treating muscular temporomandibular disorders: A systematic review. *Dental Press Journal of Orthodontics*, *17*(6), 167–171. <https://doi.org/10.1590/S2176-94512012000600029>

Majid, O. W. (2010). Clinical use of botulinum toxins in oral and maxillofacial surgery. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *39*(3), 197–207. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2009.10.022>

Manrique, D. (2005). Application of botulinum toxin to reduce the saliva in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, *71*(5), 566–569. <https://doi.org/10.1590/s0034-72992005000500004>

Maria, R., Furtado, D., Fonseca, B., Januzzi, E., & Almeida-leite, C. M. De. (2014). *Toxina Botulínica além da estética: o estado da arte no tratamento da dor miofascial* *Botulinum Toxin beyond aesthetics : the state of the art in myofascial pain treatment.* *15*(2), 28–33.

- Martínez, H. & Castro-Govea, Yanko & Costilla, O. & Cárdenas, H.R. & Adam, G. (2011). Simplificando el tratamiento quirúrgico de la sonrisa gingival. *Cirugía Plástica Ibero-Latinoamericana*, 37, 43-49. <https://doi.org/10.4321/S037678922011000100005>
- Mazzuco, R., & Hexsel, D. (2010). Gummy smile and botulinum toxin: A new approach based on the gingival exposure area. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 63(6), 1042–1051. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.02.053>
- Montes-Carmona, J. F., Gonzalez-Perez, L. M., & Infante-Cossio, P. (2021). Treatment of localized and referred masticatory myofascial pain with botulinum toxin injection. *Toxins*, 13(1), 1–13. <https://doi.org/10.3390/toxins13010006>
- Naked, S. (2017). Toxina Botulínica Tipo a Na Disfunção Temporomandibular. *Revista Fluminense de Odontologia*. <https://doi.org/10.22409/ijosd.v1i47.347>
- Nasr, M. W., Jabbour, S. F., Sidaoui, J. A., Haber, R. N., & Kechichian, E. G. (2015). Botulinum Toxin for the Treatment of Excessive Gingival Display: A Systematic Review. *Aesthetic Surgery Journal*, 36(1), 82–88. <https://doi.org/10.1093/asj/sjv082>
- Nayyar, P., Kumar, P., Nayyar, P. V., & Singh, A. (2014, December 5). Botox: Broadening the horizon of dentistry. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2014/11624.5341>
- Nóbrega, A. C., Rodrigues, B., Torres, A. C., Enzo, A., & Melo, A. (2007). Does botulinum toxin decrease frequency and severity of sialorrhea in Parkinson's disease? *Journal of the Neurological Sciences*, 253(1–2), 85–87. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2006.11.015>
- Okeson J. P. (2008). The classification of orofacial pains. *Oral and maxillofacial surgery clinics of North America*, 20(2), 133–v. <https://doi.org/10.1016/j.coms.2007.12.009>
- Okeson, J. P. (2015). Temporomandibular disorders: etiology and classification. In S. Kandasamy, C. Greene, D. Rinchuse, J. Stockstill (Eds), *TMD and Orthodontics* (pp. 19-36). Cham: Springer.

Oliveira, M. T. de, Molina, G. O., & Molina, R. O. (2011). Sorriso Gengival, Quando a Toxina Botulínica Pode Ser Utilizada. *Revista Odontológica de Araçatuba*, 32(2), 58–61.

Park, K.-S., Lee, C.-H., & Lee, J.-W. (2016). Use of a botulinum toxin A in dentistry and oral and maxillofacial surgery. *Journal of Dental Anesthesia and Pain Medicine*, 16(3), 151. <https://doi.org/10.17245/jdapm.2016.16.3.151>

Patel, D. P. (2012). Adjunctive Treatment of Gummy Smile Using Botulinum Toxin Type-A (Case Report). *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*, 3(1), 22–29. <https://doi.org/10.9790/0853-0312229>

Pedron, Irineu. (2018). Type A Botulinum Toxin as Complement to Gingivoplasty in the Treatment of Gummy Smile. Case Report. *Universitas Odontologica*. 37. 10.11144/Javeriana.uo37-78.tabt.

Perlingeiro, A. (2020). *Esculpindo Faces* (1. Ed.). Napoleão.

Pihut, M., Ferendiuk, E., Szewczyk, M., Kasprzyk, K., & Wieckiewicz, M. (2016). The efficiency of botulinum toxin type A for the treatment of masseter muscle pain in patients with temporomandibular joint dysfunction and tension-type headache. *The Journal of Headache and Pain*. <https://doi.org/10.1186/s10194-016-0621-1>

Rajagopal, A., Goyal, M., Shukla, S., & Mittal, N. (2021). To evaluate the effect and longevity of Botulinum toxin type A (Botox®) in the management of gummy smile—A longitudinal study upto 4 years follow-up. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, 11(2), 219-224.

Rao, B. L., Mohan, T. M., Punia, V., & Punia, S. (2010). Role of Botulinum Toxin Type a in Dental Implantology: a Review. *Annals and Essences of Dentistry*, 2(4), 136–139. <https://doi.org/10.5368/aedj.2010.2.4.136-139.pdf>

Raphael, K. G., Tadinada, A., Bradshaw, J. M., Janal, M. N., Sirois, D. A., Chan, K. C., & Lurie, A. G. (2014). Osteopenic consequences of botulinum toxin injections in the masticatory muscles: A pilot study. *Journal of Oral Rehabilitation*, 41(8), 555–563. <https://doi.org/10.1111/joor.12180>

- Redaelli, A. (2011). Botulinum Toxin A in bruxers. One year experience. *Saudi Medical Journal*, 32(2), 156–158. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21301762>
- Ruiz-Roca, J., Pons-Fuster, E., & Lopez-Jornet, P. (2019). Effectiveness of the Botulinum Toxin for Treating Sialorrhea in Patients with Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine*, 8(3), 317. <https://doi.org/10.3390/jcm8030317>
- Salvoni, A. D., Salvoni, T. F., Kamezawa, L. S. G., Amorim, J. B. de O., & Pagani, C. (2019). Botulinum toxin for modulating the muscle strength of patients rehabilitated with zygomatic implants. *Brazilian Dental Science*, 22(2), 220–227. <https://doi.org/10.14295/bds.2019.v22i2.1657>
- Sandler, P. J., Alsayer, F., & Davies, S. J. (2007). Botox: a possible new treatment for gummy smile. *Virtual Journal of Orthodontics*, 7(7), 30–34.
- Savarese, R., Diamond, M., Elovic, E., & Millis, S. R. (2004). Intraparotid Injection of Botulinum Toxin A as a Treatment to Control Sialorrhea in Children with Cerebral Palsy. *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*, 83(4), 304-313+336. <https://doi.org/10.1097/01.PHM.0000104680.28335.B9>
- Schneider, J. B. (2019). Uso da toxina botulínica como meio terapêutico em medicina dentária: revisão de literatura. Trabalho de Conclusão de Curso. Curso de Mestrado Integrado em Medicina Dentária – Instituto Universitário Egas Moniz.
- Serrera-Figallo, M. A., Ruiz-De-León-Hernández, G., Torres-Lagares, D., Castro-Araya, A., Torres-Ferreros, O., Hernández-Pacheco, E., & Gutierrez-Perez, J. L. (2020). Use of botulinum toxin in orofacial clinical practice. *Toxins*, 12(2), 1–16. <https://doi.org/10.3390/toxins12020112>
- Sessle, B. J. (2015). Orofacial pain. In *Orofacial Pain*. [https://doi.org/10.5005/jp/books/12631\\_16](https://doi.org/10.5005/jp/books/12631_16)
- Shim, Y. J., Lee, H. J., Park, K. J., Kim, H. T., Hong, I. H., & Kim, S. T. (2020). Botulinum toxin therapy for managing sleep bruxism: A randomized and placebo—controlled trial. *Toxins*, 12(3), 1–10. <https://doi.org/10.3390/toxins12030168>

Sidebottom, A. J., Patel, A. A., & Amin, J. (2013). Botulinum injection for the management of myofascial pain in the masticatory muscles. A prospective outcome study. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *51*(3), 199–205. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2012.07.002>

Sposito, M. M. de M., & Teixeira, S. A. F. (2013). Botulinum Toxin A to sialorrhea treatment: a systematic review. *Acta Fisiátrica*, *20*(3), 147–151. <https://doi.org/10.5935/0104-7795.20130024>

Sucupira, E., & Abramovitz, A. (2012). A simplified method for smile enhancement: Botulinum toxin injection for gummy smile. *Plastic and Reconstructive Surgery*, *130*(3), 726–728. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e31825dc32f>

Tinastepe, N., Küçük, B. B., & Oral, K. (2015). Botulinum toxin for the treatment of bruxism. *Cranio: the journal of craniomandibular practice*, *33*(4), 291–298. <https://doi.org/10.1080/08869634.2015.1097296>

Valdemar, L. (2021, June 05). Botulinum toxin in the treatment of chronic migraine. [Web page]. Retrieved from <https://www.theportugalnews.com/news/2021-06-04/botulinum-toxin-in-the-treatment-of-chronic-migraine/60230>

Van Zandijcke, M., & Marchau, M. M. B. (1990). Treatment of bruxism with botulinum toxin injections. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, *53*(6), 530. <https://doi.org/10.1136/jnnp.53.6.530>

Vashishta, R., Nguyen, S. A., White, D. R., & Gillespie, M. B. (2013). Botulinum toxin for the treatment of sialorrhea: A meta-Analysis. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery (United States)*, *148*(2), 191–196. <https://doi.org/10.1177/0194599812465059>

Von Lindern, J. J., Niederhagen, B., Bergé, S., & Appel, T. (2003). Type A botulinum toxin in the treatment of chronic facial pain associated with masticatory hyperactivity. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *61*(7), 774–778. [https://doi.org/10.1016/S0278-2391\(03\)00153-8](https://doi.org/10.1016/S0278-2391(03)00153-8).



## V. ANEXOS

### Anexo I. Solicitação de imagens



---

#### Solicitação para uso de imagem.

3 mensagens

---

**Mayza Ferraz** <mayzaferraz83@gmail.com> seg, 31 de mai de 2021 às 19:22  
Para: eduardosucupira@me.com <eduardosucupira@me.com>

Olá, boa tarde.  
Me chamo Mayza e estou a fazer a minha tese de mestrado. Um dos artigos ao qual estou a usar no meu estudo é o que o senhor publicou em 2012.  
"A Simplified Method for Smile Enhancement: Botulinum toxin Injection for Gummy Smile."

Venho por meio deste e-mail solicitar e pedir autorização para o uso da figura 2, dando os devidos créditos é claro. Dessa forma eu enriqueceria a minha tese de mestrado e a tornaria mais didática também.  
Desde já agradeço.  
Mayza C Ferraz.

---

**Eduardo Sucupira** <eduardosucupira@me.com> seg, 31 de mai de 2021 às 19:55  
Para: Mayza Ferraz <mayzaferraz83@gmail.com>

Autorização concedida, prezada Mayza!  
Boa sorte no seu estudo!

Eduardo Sucupira

> On 31 May 2021, at 15:23, Mayza Ferraz <mayzaferraz83@gmail.com> wrote:

>

>

[Texto das mensagens anteriores oculto]

---

**Mayza Ferraz** <mayzaferraz83@gmail.com> seg, 14 de jun de 2021 às 15:25  
Para: Eduardo Sucupira <eduardosucupira@me.com>

Boa tarde e muito, muito obrigada!

[Texto das mensagens anteriores oculto]

## Anexo II. Solicitação de imagens




---

**Informação sobre uso de imagem.**

6 mensagens

**Mayza Ferraz** <mayzaferraz83@gmail.com>

qui, 11 de mar de 2021 às 15:55

Para: contato@editoranapoleao.com.br

Boa tarde,

Me chamo Mayza e estou a fazer minha tese de conclusão de mestrado. Tenho um livro da editora de vocês, o Esculpindo Faces. Gostaria de saber se vocês me autorizam o direito ao uso de imagem das páginas 229 e 230, elas mostram a estrutura molecular da toxina botulínica. Que é o tema principal da minha tese.

Fico no aguardo e desde já obrigada.

**Fernando Custódio** <fernando@editoranapoleao.com.br>

qui, 11 de mar de 2021 às 19:58

Para: mayzaferraz83@gmail.com

Olá Mayza, tudo bem?

Sim, está autorizado o uso das imagens citadas em sua tese. Não poderei lhe enviar os arquivos originais, mas pode fazer uma foto ou escanear do livro e utilizá-las. Peço apenas que cite a Editora Napoleão-Quintessence nas páginas onde as fotos serão exibidas.

Atenciosamente,

**FERNANDO CUSTÓDIO**Coordenador de Produção Editorial  
Editorial Production Coordinator

RUA PROFESSOR CARLOS LIEPIN, 534  
NOVA ODESSA, SP - BRASIL  
13385-000  
+55 19 99193-9092  
+55 19 3466-7319

NAPOLEAOEDITORA.COM.BR

Em qui., 11 de mar. de 2021 às 14:17, MKT Editora Napoleão &lt;mkt@editoranapoleao.com.br&gt; escreveu:

**Marketing**

Comunicação &amp; Marketing | Communication &amp; Marketing

RUA PROFESSOR CARLOS LIEPIN, 534  
NOVA ODESSA, SP - BRASIL  
13385-000  
+55 19 3466-2063

NAPOLEAOEDITORA.COM.BR

[Texto das mensagens anteriores oculto]

**Mayza Ferraz** <mayzaferraz83@gmail.com>

sex, 12 de mar de 2021 às 14:45

Para: Fernando Custódio &lt;fernando@editoranapoleao.com.br&gt;

Boa tarde Fernando.

Muito obrigada pela autorização.

Seguirei a sua recomendação.

Meus melhores cumprimentos.

[Texto das mensagens anteriores oculto]



