



**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**A TOXINA BOTULÍNICA COMO TRATAMENTO  
COADJUVANTE NO BRUXISMO**

Trabalho submetido por  
**Aline Maia Carvalho**  
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 TRATAMENTO  
COADJUVANTE NO BRUXISMO**

Trabalho submetido por  
**Aline Maia Carvalho**  
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por  
**Professor Doutor Carlos Manuel Zagalo Ferandes Ribeiro**

e coorientado por  
**Dr. José Manuel Feliz**

**setembro de 2021**



## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a meu orientador Professor Doutor Carlos Zagalo pela disponibilidade, ajuda, carinho e competência ao longo da execução deste trabalho.

Ao meu coorientador Professor Dr<sup>o</sup> José Feliz pelo empenho e dedicação.

A jornada não foi fácil e vocês a tornaram mais leve e gratificante, minha gratidão a meus amigos Rayza, Fernanda, Eduardo e Irsrael.

Aos meus pais que me apoiaram desde o princípio, incentivando em todas as circunstâncias.

Encaminho meus sinceros agradecimentos a toda equipa Egas Moniz, foi uma satisfação poder fazer parte dessa instituição.

A Deus o meu muito obrigada, pois nada disso seria possível sem a sua permissão.



## **RESUMO**

O bruxismo noturno ou em vigília constitui no ato de apertar ou ranger os dentes que pode causar sintomatologia ao paciente ou não. O tratamento preconizado pela literatura envolve a utilização de goteiras acrílicas, contudo, tratamentos alternativos a fim de trazer mais conforto ao paciente vem sendo estudados.

Pesquisadores demonstraram que a toxina botulínica (BoNT) está a ser cada vez mais utilizada no controlo da hiperatividade muscular durante o bruxismo e diversos autores concordam que o tratamento é seguro e de fácil aplicação, o que pode assim ser uma alternativa viável, pois além da praticidade, parece reduzir os sintomas do bruxismo e a intensidade das contrações musculares (De la Torre Canales et al., 2017; Kumar e Spivakovsky, 2018; Fernandez-Nunes et al., 2019).

Apesar da literatura trazer relevantes dados quanto ao sucesso da BoNT como método auxiliar do tratamento do bruxismo, estudos mais aprofundados são necessários para a confirmação dos dados, que podem ainda ser considerados subjetivos uma vez que as avaliações do sucesso da toxina podem estar sendo realizadas subjetivamente (Ondo et al., 2018; Agren et al., 2020).

**Palavras-Chave:** Toxina botulínica, bruxismo, tratamento, dor orofacial.



## **ABSTRAT**

Nocturnal or awake bruxism constitutes the act of clenching or grinding the teeth, which may cause symptoms to the patient or not. The treatment recommended by the literature involves the use of acrylic gutters, however, alternative treatments in order to bring more comfort to the patient have been studied.

Researchers have demonstrated that botulinum toxin (BoNT) is being increasingly used to control muscle hyperactivity during bruxism and several authors agree that the treatment is safe and easy to apply, which can thus be a viable alternative, because in addition to practicality, seems to reduce the symptoms of bruxism and the intensity of muscle contractions (De la Torre Canales et al., 2017; Kumar e Spivakovsky, 2018; Fernandez-Nunes et al., 2019).

Although the literature brings relevant data regarding the success of BoNT as an auxiliary method for the treatment of bruxism, further studies are necessary to confirm the data, which can still be considered subjective since assessments of the toxin's success may be being performed subjectively (Ondo et al., 2018; Agren et al., 2020).

**Keywords:** Botulinum toxin; Bruxism, Treatment, Orofacial pain.



# ÍNDICE GERAL

<b>I. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>13</b>
<b>II. DESENVOLVIMENTO</b> .....	<b>15</b>
<b>1. BRUXISMO</b> .....	<b>15</b>
1.1. Definição e classificação .....	15
1.2. Etiologia .....	16
1.3. Sintomatologia .....	17
1.4. Diagnóstico.....	18
1.5. Tratamento .....	19
<b>2. TOXINA BOTULÍNICA</b> .....	<b>20</b>
2.1. Características, mecanismos de ação e efeitos primários.....	21
2.2. Aplicações terapêuticas .....	22
<b>3. TOXINA BOTULÍNICA NO TRATAMENTO DO BRUXISMO</b> .....	<b>23</b>
3.1. Locais de aplicação .....	24
3.2. Dosagem.....	32
3.3. Estupefacientes Psicoestimulantes .....	32
3.4. BoNT-A como tratamento coadjuvante .....	33
3.5. Limitações .....	40
3.6. Complicações e efeitos colaterais .....	41
<b>III. CONCLUSÃO</b> .....	<b>43</b>
<b>IV. BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>45</b>
<b>V. ANEXOS</b>	



## ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Adaptação de “The Evaluation of the Clinical Effects of Botulinum Toxin on Nocturnal Bruxism” Asutay et al., 2017. ....	34
---	----



## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Junção neuromuscular normal (esquerda); Junção neuromuscular na presença de BT-A (direita). (Adaptado de: “Botulinum toxin: Non cosmetic and off-label dermatological uses” Al-Ghamdi et al., 2015).	21
<b>Figura 2</b> - Vista lateral do rosto para observar localização do músculo masséter (Adaptado de “Toxina Botulínica na prática clínica – Atlas de pontos musculares” Figs. Artmed, Porto Alegre. Cobo et al., 2009).	25
<b>Figura 3</b> - 3 pontos de aplicação da BoNT-A no músculo masséter (Adaptado de: “Treatment of chronic pain associated with nocturnal bruxism with botulinum toxin. A prospective and randomized clinical study” Al Wayli et al., 2017).	25
<b>Figura 4</b> - Pontos de aplicação da BoNT-A no músculo masséter (Imagens A e B) (Imagens cedidas pela Dra. Erika Crispe – Médica dentista).	26
<b>Figura 5</b> - Linhas imaginárias para correta aplicação da BoNT-A no músculo masséter. (Imagens cedidas pela Dra. Erika Crispe – Médica dentista)	27
<b>Figura 6</b> - Músculo temporal (Adaptado de: “ <a href="https://depositphotos.com/stock-photos/botox-temporal-muscle.html?filter=all">https://depositphotos.com/stock-photos/botox-temporal-muscle.html?filter=all</a> ”). Acesso em junho de 2021.	28
<b>Figura 7</b> - Aplicação da BoNT-A na região do músculo temporal (Imagens cedidas pela Dra. Erika Crispe – Médica dentista)	29
<b>Figura 8</b> - Aplicação no músculo pterigoide medial (Adaptado de “Toxina Botulínica na prática clínica – Atlas de pontos musculares” Figs. Artmed, Porto Alegre. Cobo et al., 2009).	30
<b>Figura 9</b> - Vista interna do rosto para observar posição do músculo pterigoide lateral (Adaptado de “Toxina Botulínica na prática clínica – Atlas de pontos musculares” Figs. Artmed, Porto Alegre Cobo et al., 2009).	31
<b>Figura 10</b> - Infiltração de BoNT-A no músculo pterigoide lateral (Adaptado de “Toxina Botulínica na prática clínica – Atlas de pontos musculares” Figs. Artmed, Porto Alegre Cobo et al., 2009).	31
<b>Figura 11</b> - Valores da escala VAS e VRNS reportados nos exames 1 (1 semana antes do tratamento) e 2 (24 semanas após o tratamento). (Adaptado de: “The efficiency of botulinum toxin type A for the treatment of masseter muscle pain in patients with temporomandibula..	37
<b>Figura 12</b> - Variação na redução percentual da massa muscular em diferentes períodos após aplicação da toxina botulínica (Adaptado de: “Application of botulinum toxin in maxillofacial field: Part III. Ancillary treatment for maxillofacial surgery and summary” Kwon et al., 2019)	40



## **LISTA DE ABREVIATURAS**

**ACh** – Acetilcolina

**ATM** – Articulação Temporomandibular

**BoNT**- Neurotoxina Botulínica

**BoNT-A** – Neurotoxina Botulínica A

**DTM** – Disfunção Temporomandibular

**SNAREs** - Receptor solúvel de fixação de NSF (“Soluble NSF attachment receptor”)

**SNC** – Sistema Nervoso Central

**UI** – Unidades Internacionais

**VAS** – Escala Visual Analógica (“Visual Analogue Scale”)



## **I. INTRODUÇÃO**

A neurotoxina botulínica (BoNT) trouxe diversas vantagens dentro da área médica e médico-dentária. Os efeitos terapêuticos e cosméticos são inúmeros e seu uso como alternativa ao tratamento do bruxismo está a ser investigado cada vez mais a fundo, de modo a introduzir a toxina como uma alternativa viável, rápida e prática para o médico-dentista.

O bruxismo é uma condição presente na vida de diversos indivíduos nos tempos atuais, sendo considerada a parafunção mais frequente, (Shim, Lee, Park, Kim, Hong & Kim, 2020) principalmente pela sua manifestação relacionada a situações que envolvem o stress (Gerwin, Dommerholt & Shah, 2004; Manfredini & Lobbezoo, 2009).

O uso de goteiras oclusais de acrílico como tratamento do bruxismo noturno é bem estabelecido na literatura (Ondo et al., 2018) porém o seu uso depende da cooperação do paciente que por vezes opta por suspender o tratamento por conta do desconforto no seu uso (Luz, 2019). Desta forma, a busca por alternativas eficazes e práticas fizeram com que pesquisadores incessantemente estudassem mais a fundo a toxina botulínica (principalmente do grupo A – BoNT-A) (Sposito & Teixeira, 2014).

A atuação da BoNT-A ocorre por meio de um bloqueio da transmissão nervosa que impede a liberação da acetilcolina (ACh) na região da junção neuromuscular e por consequência, há uma paralisia da musculatura afetada de maneira reversível e transitória (Archana, 2016; Jankovic, 2017).

Diversos estudos clínicos estão a demonstrar o sucesso do uso desta toxina como um tratamento auxiliar para pacientes que sofrem com bruxismo, isto porque há evidências contundentes de que níveis de dor e frequência dos eventos de bruxismo parecem ser reduzidos em pacientes submetidos a esse tipo de tratamento coadjuvante (Long et al., 2012; Rafferty et al., 2012; Shim et al., 2014; Shim et al., 2020).

Contudo, o conhecimento da ação da toxina, bem como suas aplicações, contraindicações e efeitos adversos são essenciais de modo a conduzir o tratamento com segurança e previsibilidade, apesar de já ser comprovada sua segurança e facilidade de

utilização (De la Torre Canales et al., 2017; Kumar e Spivakovsky, 2018; Fernandez-Nunes et al., 2019).

## II. DESENVOLVIMENTO

### 1. BRUXISMO

Condições orais das mais diversas origens acometem os pacientes que vêm ao gabinete médico dentário, de entre eles o bruxismo é cada vez mais diagnosticado durante as consultas realizadas e isto traz um alerta aos profissionais que devem estar atentos aos sinais e sintomas que podem vir a acometer o paciente, bem como as consequências que são provenientes deste transtorno (De La Torre Canales, 2017).

Atualmente o bruxismo é considerado a parafunção mais frequente em adultos com episódios inconstantes que podem manifestar-se como períodos ativos e inativos, que promovem consequências importantes ao nível sistêmico (Shim, Lee, Park, Kim, Hong & Kim, 2020).

Devido a sua capacidade de causar um desequilíbrio do sistema estomatológico, o bruxismo é uma condição que traz muitos prejuízos, principalmente por ser considerado o fator de risco mais importante para a instabilidade da articulação temporomandibular (ATM) (Alcolea e Mkhitaryan, 2019). O bruxismo é, portanto, considerado um importante agente causador ou perpetuante da disfunção temporomandibular (DTM), que afeta os músculos da mastigação, a ATM e demais estruturas, de modo a ultrapassar a tolerância fisiológica individual (Magalhães et al., 2018; Okeson, 2011).

#### 1.1. Definição e classificação

Originado da palavra grega “brychein” que significa “ranger os dentes”, o bruxismo é considerado um transtorno da alteração dos movimentos orais normais que se associa a outras disfunções funcionais que causam o apertar e/ou ranger dos dentes, durante o sono ou dia e que pode vir acompanhado de sintomas (Alcolea & Mkhitaryan, 2019; Fernandez-Nunez, 2019).

Usualmente separa-se o bruxismo em dois principais grupos de acordo com o período biológico circadiano de manifestação (De la Torre Canales, et al., 2017; Kumar & Spivakovsky, 2018):

- 1) Bruxismo noturno – episódios de bruxismo durante o sono através de movimentos mastigatórios rítmicos;
- 2) Bruxismo diurno ou em vigília – episódios de bruxismo quando o paciente está acordado; normalmente relacionado a situações de ansiedade e stress;
- 3) De acordo com Guaita e Högl (2016) há ainda uma maneira de subdividir os episódios de bruxismo, sejam eles durante o sono ou em vigília;
- 4) Primário – não há relação com condições médicas;
- 5) Secundário – há relação com condições médicas neurológicas ou psicossociais (uso de drogas).

## **1.2. Etiologia**

Quando falamos na etiologia do bruxismo deparamo-nos com um conjunto de teorias que são debatidas há anos e que vem a evoluir com o tempo. Inicialmente acreditou-se que o fator causal principal era o desequilíbrio da oclusão; a seguir, estudiosos sustentaram a ideia de que a origem era proveniente da combinação entre fatores psicológicos e oclusais, com grande influência psicológica (Gerwin, Dommerholt & Shah, 2004). Estudos mais recentes reforçam que a etiologia do bruxismo é ainda considerada não completamente definida, porém, as causas são descritas como multifatoriais (Lobbezoo et al., 2018, Polmann et al., 2020).

Para Sposito e Teixeira (2014) o bruxismo possui uma origem multifatorial e o processo sintomático depende de cada indivíduo. Além disso, o prognóstico depende diretamente da compreensão do paciente do seu hábito, bem como da sua motivação para realizar um tratamento adequado (Sposito & Teixeira, 2014).

Num estudo atual que teve como objetivo identificar as associações entre bruxismo do sono e a qualidade do sono, notou-se que há sim uma associação entre a qualidade do sono e o stresse crónico, mas independente da presença do bruxismo do

sono ou não. Outra observação foi acerca do stresse crónico e da qualidade do sono que não parecem associar-se ao bruxismo noturno (Ohlmann et al., 2018).

Os autores Manfredini e Lobbezoo (2009) estudaram através duma revisão sistemática, o papel dos fatores psicossociais na etiologia do bruxismo. Os pesquisadores citam a ansiedade, sensibilidade ao stress e a depressão como alguns dos fatores psicológicos associados ao bruxismo. Como conclusão deste estudo, foi possível verificar que há uma associação estatisticamente significativa entre os fatores psicossociais e o bruxismo em vigília, no entanto, não foi possível constatar o mesmo para o bruxismo noturno, o que pode estar relacionado à menor sensibilidade do teste de polis sonografia nos testes clínicos (Manfredini & Lobbezoo, 2009).

Quando se faz o monitoramento de um indivíduo por um longo período de tempo é possível observar que quando deparamo-nos com situações stressantes, a atividade noturna de bruxismo é aumentada e associada a ela, períodos de dor (Okeson, 2011).

Contudo, sabe-se que mesmo que um dos fatores preponderantes seja o stresse emocional, outras causas podem estar associadas como a própria genética de cada indivíduo, distúrbios do sistema nervoso central e até mesmo relação direta com administração de medicamentos (Okeson, 2011; Polmann et al., 2020).

### **1.3. Sintomatologia**

Sinais e sintomas relacionados ao bruxismo são relatados na literatura e de entre as mais comuns podemos citar o desgaste dentário, dor na musculatura mastigatória e região da ATM, dor mandibular, falha de próteses e implantes e cefaleia (dor de cabeça) (Okeson, 2011; Alcolea e Mkhitarian, 2019). Por apresentar um grau de agressividade que oscila de paciente para paciente, os danos são particulares de cada caso, mas podemos também incluir alterações sistémicas como dores de cabeça, alterações comportamentais e psicológicas, sendo, portanto, de suma importância um tratamento imediato (Pontes & Prietsch, 2019).

A dor é considerada um sintoma relativo e ainda pouco entendido quando relacionamos ao bruxismo, isto porque a associação entre a intensidade de contração muscular e a dor sentida pelo paciente é subjetiva e pode não ser considerada uma maneira segura de aferir a eficácia dos tratamentos, como a toxina botulínica (Kumar & Spivakovsky, 2018).

Além dos sintomas que causam transtornos funcionais ao paciente, há alguma alteração muscular que pode provocar uma hipertrofia da musculatura trabalhada durante os episódios de bruxismo, o que leva a muitos pacientes relatarem desconfortos na sua aparência, pois nota-se um rosto com características mais “quadradas” (Alcolea e Mkhitarian, 2019).

#### **1.4. Diagnóstico**

Por muito tempo houve uma grande dificuldade de padronizar o diagnóstico para o bruxismo, porém no ano de 2013 foi introduzida uma classificação que veio facilitar a categorização dos eventos; dividiu-se assim, o diagnóstico em possível, provável e definitivo (Lobbezoo et al., 2013).

O diagnóstico do bruxismo noturno tem como a polis sonografia (análise detalhada das fases do sono) o seu padrão-ouro, contudo, para sua realização é necessário tempo e investimentos altos, o que pode ser visto como uma limitação a seu acesso (Manfredini & Lobbezoo, 2009).

Apesar da dificuldade de acesso ao exame de melhores resultados, é possível, através duma correta e detalhada anamnese, fazer uma triagem mais adequada de modo a descartar os pacientes que não possuem a condição (Casett et al., 2017).

De acordo com a American Sleep Disorders Association, o diagnóstico do bruxismo noturno é baseado em relatos de apertar e ranger dos dentes com associação de pelo menos um desses sinais: desgaste dentário, sons associados e desconforto muscular nos maxilares (Al-Wayli, 2017). O diagnóstico correto é, portanto, muito influenciado pelo relato do paciente e de acordo com a International Classification of Sleep Disorders, Third Edition (ICSD-3) (Sateia, 2014) os critérios incluem:

- A. O paciente relata ou está ciente de ruídos de ranger de dentes ou de apertar os dentes durante o sono.
- B. Um ou mais dos seguintes estão presentes:
  - 1) Desgaste anormal dos dentes
  - 2) Desconforto muscular da mandíbula, fadiga ou dor e travamento da mandíbula ao acordar.
  - 3) Hipertrofia do músculo masséter após apertamento forçado voluntário.
- C. A atividade muscular da mandíbula não é melhor explicada por outro distúrbio do sono atual, médico ou distúrbio neurológico, uso de medicamentos ou distúrbio por uso de substâncias.

### **1.5. Tratamento**

O tratamento preconizado pela literatura envolve a utilização de goteiras acrílicas, contudo, outras intervenções vêm sendo estudadas a fim de trazer mais conforto ao paciente, como terapias manuais ou uso de medicações (Calixtre et al., 2015). O uso da toxina botulínica como alternativa terapêutica para o paciente sintomático parece ser bastante interessante, como está a ser demonstrado através de recentes estudos (Archana, 2016; Redaelli & Battistella, 2017; Sharav & Benoliel, 2017; Kumar e Spivakovsky; 2018; Sipahi et al., 2019).

Os tratamentos para o bruxismo parecem não ser completamente efetivos, portanto, a busca por uma alternativa terapêutica justifica as incessantes pesquisas sobre a BoNT-A como tratamento coadjuvante (Sposito & Teixeira, 2014).

Uma pesquisa publicada no ano de 2019 avaliou e comparou a utilização da terapia para bruxismo com toxina botulínica e goteiras oclusais. Foi possível observar que ambas intervenções geraram resultados muito semelhantes, confirmando a hipótese do sucesso da BoNT-A. Contudo, uma limitação desta pesquisa, citada pelos próprios autores, foi o facto de esta ter sido desenvolvida num período de 3 meses, que pode

então ser considerado curto, visto que geralmente o prazo de avaliação deveria ser em torno de 6 meses (Luz, 2019).

Para Redaelli & Battistella (2017) a BoNT-A é considerada uma opção promissora aos pacientes com bruxismo, além de ser identificada como uma alternativa segura e eficaz (Redaelli & Battistella, 2017).

De acordo com recente estudo publicado, o tratamento convencional do bruxismo requer algumas etapas previamente a administração da BoNT como o controle do stress, o equilíbrio oclusal prévio e combinação de alguns medicamentos para auxílio na sintomatologia (Kwon et al., 2019).

## **2. TOXINA BOTULÍNICA**

A neurotoxina botulínica (BoNT), popularmente denominada de toxina botulínica, é uma proteína neurotóxica proveniente de bactérias do tipo Gram-positiva, anaeróbias e normalmente do género *Clostridium botulinum* que promovem a produção da mesma (Archana, 2016).

Na década de 90 Van Zandijcke et al., (1990) relataram pela primeira vez o efeito terapêutico do botox no tratamento do bruxismo. Atualmente, suas aplicações nas áreas médicas como na Medicina dentária são as mais diversas e os benefícios causados por esta proteína estão cada vez mais almejados pelos profissionais, visto que, apesar de não promover a cura de desordens musculares, promove o relaxamento da musculatura e por consequência uma redução da sintomatologia (Charles, 2004).

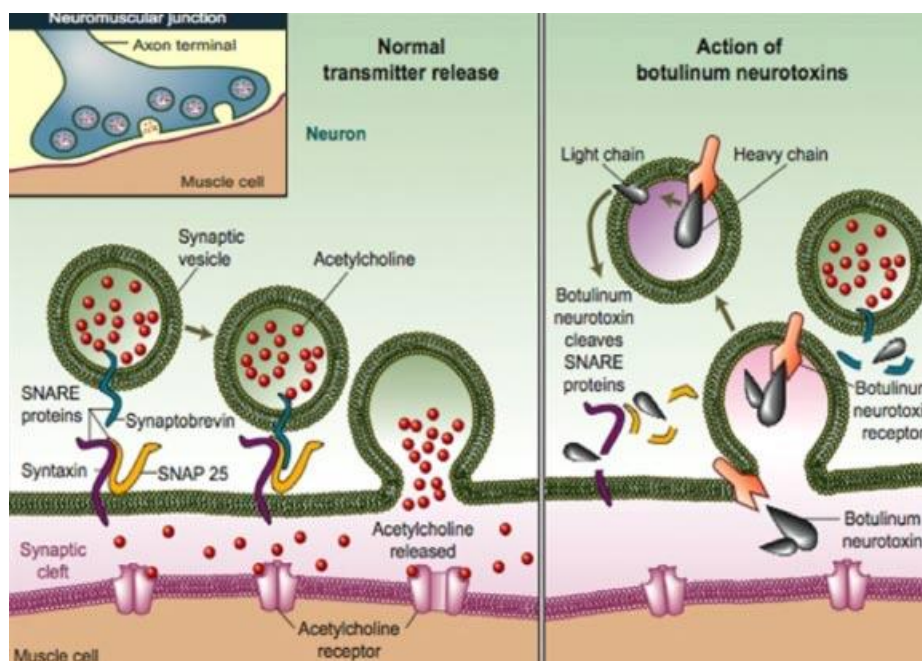
Existem sete grupos de BoNT: A, B, C, D, E, F e G, e o destaque é para a do grupo A (BoNT-A), a mais utilizada clinicamente para o bloqueio nas junções neuromusculares (Guarda-Nardini et al., 2008; Al-Ghamdi et al., 2015).

Dos produtos atualmente disponíveis no mercado, destacam-se três preparações de BoNT-A: Botox® (toxina onabotulínica A), Dysport®(toxina abobotulínica A) e Xeomin®(toxina incobotulínica A) (Pirazzini et al., 2017).

## 2.1. Características, mecanismos de ação e efeitos primários

A BoNT-A é uma proteína de cadeia dupla (uma cadeia leve, que induz a lise de proteínas e outra pesada). O seu mecanismo de ação baseia-se numa ligação da toxina ao recetor da extremidade nervosa e por meio de um processo de endocitose mediada por recetor, ocorre a sua entrada na terminação nervosa; em seguida as proteínas SNAREs, que são de suma importância para a liberação da acetilcolina, são quebradas. Assim, ocorre o bloqueio da liberação de acetilcolina e, portanto, a sua função fica comprometida, o que promove o relaxamento das fibras musculares (Jankovic, 2017; Muñoz-Lora, Del Bel Cury, Jabbari & Lackovic, 2019).

Imediatamente após a introdução da BoNT ocorre uma ligação da cadeia pesada aos terminais nervosos motores colinérgicos pré-sinápticos e então sua introdução no neurónio por endocitose (Figura 1) (Park, Lee & Lee, 2016).



**Figura 1** - Junção neuromuscular normal (esquerda); Junção neuromuscular na presença de BT-A (direita). (Adaptado de: "Botulinum toxin: Non cosmetic and off-label dermatological uses" Al-Ghamdi et al., 2015).

Desta forma, ocorre um bloqueio da transmissão do impulso nervoso pelos moto neurónios A $\alpha$  impedindo os mesmos de libertar a sua acetilcolina (ACh) na junção neuromuscular, resultando numa paralisia muscular transitória (Archana, 2016; Jankovic, 2017).

O processo farmacocinético da BoNT é geralmente dividido em 5 etapas que incluem: Ligação, Internalização, Tráfego intracelular, Translocação por membrana e Degradação proteolítica (Tighe & Schiavo, 2013).

De acordo com Archana (2015) o processo de ação da BoNT-A pode ser resumido em 10 etapas:

- 1) Absorção pelo trato gastrointestinal ou pelos tecidos;
- 2) Incorporação da toxina aos canais linfáticos e corrente sanguínea;
- 3) Circulação pelo sangue até promoção de sinapses colinérgicas;
- 4) Ligação da toxina com auxílio de um domínio de ligação;
- 5) Célula neuronal colinérgica no terminal neural;
- 6) Entrada no neurónio por endocitose através da utilização da cadeia leve da molécula de BoNT-A;
- 7) Ultrapassa a membrana da vesícula endocítica;
- 8) Entra no citoplasma através do terminal pré-sináptico e as proteínas SNAREs fazem clivagem;
- 9) Impedimento da união do complexo de fusão sináptica;
- 10) Bloqueio da ligação, fusão e liberação de ACh.

A difusão da toxina demora entre 3 a 7 dias e o seu efeito clínico pode ser notado entre 7º e 14º dia após a sua aplicação e permanecem ativos em média de 3 a 4 meses (Balbinot, 2010).

## **2.2. Aplicações terapêuticas**

Há 40 anos que a toxina é pesquisada para uso nas mais diversas áreas musculares, contudo, a sua ação na região trigeminal parece ser de grande interesse aos médicos dentistas desde o princípio. Na Medicina Dentária é possível incluir a BoNT-A em diversos tratamentos musculares a incluir as disfunções temporomandibulares (Hoque & McAndrew, 2009; Park & Park, 2017).

De acordo com uma revisão recente de Kumar e Spivakovsky (2018) foi possível concluir que a BoNT-A representa uma opção viável para o manejo do

bruxismo noturno através da redução da intensidade das contrações musculares e da sintomatologia, apesar de ser considerada para tais autores, uma substância que não possui finalidade de tratamento do bruxismo.

### **3. TOXINA BOTULÍNICA NO TRATAMENTO DO BRUXISMO**

A BoNT-A como alternativa terapêutica para o tratamento de pacientes com bruxismo está cada vez mais em evidência, isto porque os resultados são positivos, de modo a melhorar a qualidade de vida do paciente (Fernández-Nuñez, Amghar-Maach & Gay-Escoda, 2019).

A BoNT atua nos músculos da mastigação (ptérgio medial e lateral, temporal e masséter) interferindo no mecanismo neurotransmissor, de forma a promover uma paralisia seletiva na região da ATM, o que traz uma sensação de decompressão que reduz a sensibilidade dolorosa (De Carli et al., 2016).

Alguns autores defendem que a injeção no músculo masséter é geralmente mais do que o suficiente para o tratamento do bruxismo, e a utilização da toxina em outros músculos mastigatórios, como temporal, ptérgio medial e lateral, digástrico, gênio-hioideo não é obrigatoriedade dentro do protocolo estabelecido. Além disso, a aplicação exclusivamente no masséter parece ter benefícios de modo a prevenir o distúrbio de deglutição ou severo transtorno na função mastigatória funcional, visto que apenas um músculo da mastigação está a ser afetado (Kwon et al., 2019).

Já outros estudos avaliados através duma recente revisão sistemática parecem concluir que o músculo masséter e temporal devem ser incluídos na terapia para o bruxismo (Guarda-Nardini et al., 2008; Lee et al., 2010)

Um estudo recente avaliou a resposta da BoNT-A como alternativa de tratamento para pacientes com bruxismo do sono. A amostra utilizada foi de pacientes do sexo feminino com a faixa etária entre 23-55 anos. Foram aplicadas doses da toxina na região do músculo masséter e como resultado foi possível verificar uma melhora significativa na dor relatada pelas pacientes (Asutay et al., 2017).

Outro estudo reportado recentemente na literatura analisou a eficácia da BoNT-A em pacientes sintomáticos com detecção de bruxismo noturno. Da amostra de 50 pacientes, em metade foi utilizada a toxina como alternativa terapêutica. No final, notou-se a redução significativa da dor nos pacientes tratados com a BoNT-A, de modo a sugerir que os eventos de bruxismo noturno parecem ter sido reduzidos, bem como a sintomatologia reportada (Al-Wayli, 2017).

A força de mordida é reduzida pela atrofia do músculo masséter e isso promove uma mudança temporária na oclusão, auxiliando assim na prevenção do bruxismo. Portanto, podemos assumir que há uma redução da força de mordida devido à atrofia do músculo masséter e isto auxilia na prevenção do bruxismo induzindo temporariamente mudanças ambientais na oclusão (Kwon et al., 2019).

A melhora da sintomatologia dolorosa está diretamente relacionada à descontração e ação local que limita o ciclo da dor crônica que promove assim, uma sensação positiva ao paciente (Machado et al., 2012; Mijiritsky, Barbu, Lorean, Shohat, Danza & Levin, 2016). A aplicação da BoNT promove uma redução da contração muscular e pressão de mordida em até 20-30% no músculo mastigatório (Kwon et al., 2019).

### **3.1. Locais de aplicação**

A abordagem terapêutica é feita nos músculos elevadores da mandíbula e a aplicação deve seguir protocolos que podem variar na literatura, porém deve ser praticada por profissionais capacitados (Al Wayli, 2017).

#### **3.1.1. Masséter**

Normalmente são realizadas 3 punções em pontos distintos do músculo masséter (Figura 2) (Figura 3) (na parte de maior volume sentida a palpação para evitar a artéria facial) (Figura 4) (Al Wayli, 2017).



**Figura 2** - Vista lateral do rosto para observar localização do músculo masséter (Adaptado de “Toxina Botulínica na prática clínica – Atlas de pontos musculares” Figs. Artmed, Porto Alegre. Cobo et al., 2009).



**Figura 3** - 3 pontos de aplicação da BoNT-A no músculo masséter (Adaptado de: “Treatment of chronic pain associated with nocturnal bruxism with botulinum toxin. A prospective and randomized clinical study” Al Wayli et al., 2017).



**Figura 4** - Pontos de aplicação da BoNT-A no músculo masséter (Imagens A e B) (Imagens cedidas pela Dra. Erika Crispe – Médica dentista).

Pede-se ao paciente que realize uma força de modo a “apertar os dentes” para a palpação do músculo de forma correta. Após a localização do masséter, segue-se a infiltração que deve ser realizada de modo superficial e perpendicular ao músculo (Cobo et al., 2009).

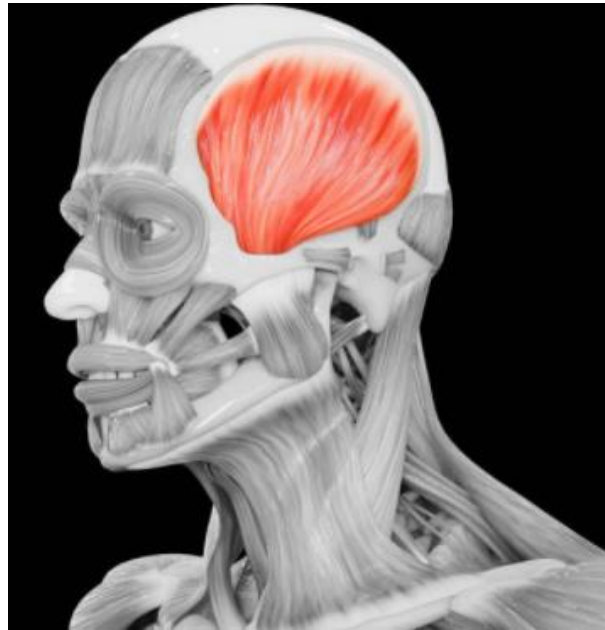
Um cuidado que o profissional deve ter quando na aplicação da BoNT-A na área do músculo masséter é o de evitar a injeção na glândula parótida e portanto, deve-se traçar uma linha imaginária horizontal a partir da comissura labial até o lóbulo da orelha, seguido por uma outra linha horizontal que tangencia o bordo mandibular inferior e seu ângulo. Depois, duas linhas verticais são imaginadas: uma a partir da porção mais anterior do músculo masséter e outra a partir da porção do bordo posterior do músculo. Essas linhas imaginárias formarão uma região central, onde a agulha deve ser inserida (Figura 5) (González Magaña et al., 2012; Klein et al., 2014).



**Figura 5** - Linhas imaginárias para correta aplicação da BoNT-A no músculo masséter. (Imagens cedidas pela Dra. Erika Crispe – Médica dentista)

### **3.1.2. Temporal**

Outro músculo no qual geralmente se faz a aplicação de toxina botulínica, é o temporal, onde são realizados dois pontos de punção, (também na área de maior confluência), observando a direção das fibras e sempre de forma bilateral (Antonia et al., 2013; De Carli et al., 2016) (Figura 6).



**Figura 6** - Músculo temporal (Adaptado de: “<https://depositphotos.com/stock-photos/botox-temporal-muscle.html?filter=all>”). Acesso em junho de 2021.

A aplicação deve ser realizada de forma superficial com leve inclinação para cima, com o posicionamento logo acima do arco zigomático na altura da artéria temporomandibular (Cobo et al., 2009).

O músculo temporal é considerado o músculo mastigatório mais potente e vasto, no entanto, apesar de ser uma área bastante segura para aplicação da BoNT-A, é importante atentar-se aos vasos temporais superficiais (Figura 7) (Cobo et al., 2009).



*Figura 7 - Aplicação da BoNT-A na região do músculo temporal (Imagens cedidas pela Dra. Erika Crispe – Médica dentista)*

### **3.1.3. Pterigoide Medial**

Este músculo, também componente do grupo de músculos elevadores da mandíbula, reveste internamente desde o ângulo e o ramo mandibular até a apófise pterigoide do osso esfenóide.

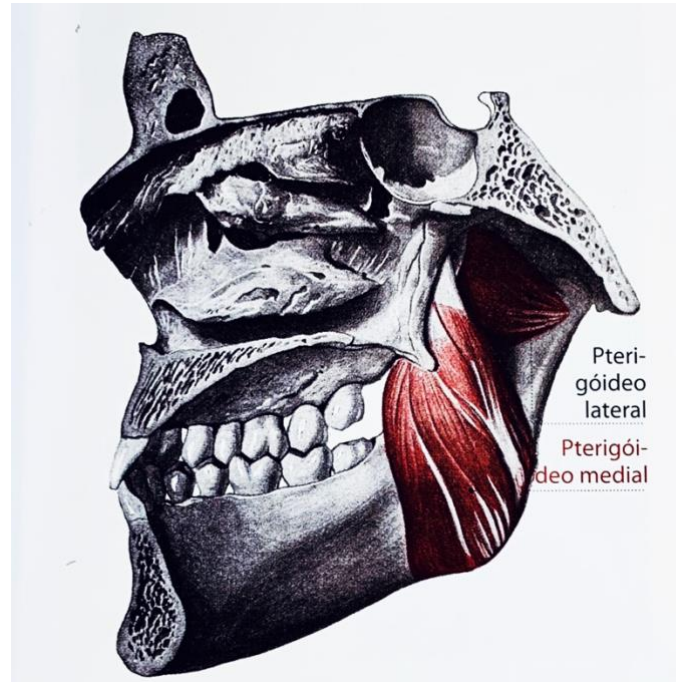
Sua localização requer a palpação intraoral da musculatura na busca do ângulo e corpo mandibular. A partir da sua localização, a introdução da agulha é realizada de maneira profunda e paralela ao ramo mandibular (Figura 8) (Cobo et al., 2009).



**Figura 8** - Aplicação no músculo pterigoide medial (Adaptado de “Toxina Botulínica na prática clínica – Atlas de pontos musculares” Figs. Artmed, Porto Alegre. Cobo et al., 2009).

### **3.1.4. Pterigoide Lateral**

Este músculo estende-se desde o ramo condilar da mandíbula até a apófise pterigoide do osso esfenóide (Figura 9). Através de uma palpação intraoral enquanto o paciente realiza movimentos de lateralidade mandibular, busca-se a artéria temporomandibular para a correta localização. A infiltração é intraoral próxima da apófise condilar na porção inferior do músculo (Figura 10) (Cobo et al., 2009).



**Figura 9** - Vista interna do rosto para observar posição do músculo pterigoide lateral (Adaptado de "Toxina Botulínica na prática clínica – Atlas de pontos musculares" Figs. Artmed, Porto Alegre Cobo et al., 2009).



**Figura 10** - Infiltração de BoNT-A no músculo pterigoide lateral (Adaptado de "Toxina Botulínica na prática clínica – Atlas de pontos musculares" Figs. Artmed, Porto Alegre Cobo et al., 2009).

### **3.2. Dosagem**

A dose administrada deve variar de acordo com:

- Grau de compromisso muscular;
- Volume da musculatura.

Apesar dos critérios pré-determinados, há de atentar-se que as doses devem ser aplicadas bilateralmente, de forma proporcional para que o efeito seja produzido de maneira correta (Alvarez-Pinzon, Sigua-rodriguez, Goulart & Filho, 2018).

A palpação criteriosa é indispensável para a marcação dos pontos anatómicos onde serão feitas as punções, entretanto, existem controvérsias em relação ao número de pontos e dosagem ideais, ou seja, não há um consenso na literatura (Redaelli & Battistella, 2017).

As doses a serem administradas variam de acordo com os diferentes protocolos descritos na literatura, contudo, usualmente utilizam-se 30UI (unidades internacionais) em cada masséter e entre 20-25UI na porção anterior do músculo temporal, distribuídos em cada ponto de forma bilateral, entretanto, a quantidade de unidades a ser administrada está diretamente relacionada com o grau de compromisso ou prejuízo muscular, portanto a dose acaba por variar dependendo do caso (Cobo et al., 2009; Guarda-Nardini et al., 2008; Lee et al., 2010; Santamato et al., 2010; Sposito & Teixeira, 2014).

Para o músculo pterigoide medial é preconizada uma média de 25UI em um ponto de injeção enquanto que para o músculo pterigoide lateral a dose recomendada é de aproximadamente 50UI (que pode variar entre 25-100UI) num único ponto de injeção (Cobo et al., 2009).

### **3.3. Estupefacientes Psicoestimulantes**

Os estupefacientes psicoestimulantes dizem respeito a um grupo de drogas psicoativas que aumentam temporariamente a noradrenalina e/ou dopamina, resultando

num aumento da atividade cerebral. Substâncias como a anfetamina (ou metanfetamina), 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDM) ou ecstasy e cocaína fazem parte deste grupo. O metilfenidato diz respeito a um psicoestimulante utilizado no tratamento de distúrbios psiquiátricos, o qual atua de forma semelhante na neurotransmissão dopaminérgica, tendo sido relacionado ao bruxismo do sono em crianças afetadas pelo transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (Falisi et al., 2014).

Apesar da prevalência de bruxismo entre indivíduos consumidores de drogas psicoestimulantes tenha sido atribuída à hiperatividade induzida por drogas na via dopaminérgica mesocortical, é importante salientar que estas drogas podem atuar em outros neurotransmissores, como 5-HT e noradrenalina. Por exemplo, o inibidor seletivo da recaptação de noradrenalina (Atomoxetina) demonstrou exacerbar o bruxismo em pacientes afetados por transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. (Falisi et al 2014).

Desta forma, estas evidências são sugestivas de que a correlação entre estupefacientes psicoestimulantes e o bruxismo pode ser complexa devido a vários circuitos relacionados com a Dopamina, que, uma vez alterados em uma ou outra direção, podem levar à indução ou supressão do bruxismo (Falisi et al., 2014).

#### **3.4. BoNT-A como tratamento coadjuvante**

O tratamento coadjuvante ajuda de certa forma ao tratamento definitivo. A utilização da BoNT-A é uma alternativa aos pacientes que sofre do bruxismo, sendo assim pode ser atualmente considerado uma forma auxiliadora de tratamento, isto porque apesar dos bons resultados, a literatura requer ainda estudos mais aprofundados acerca do assunto para concluir de forma mais assertiva que a utilização da toxina pode deixar de ser auxiliador para de facto ser um tratamento definitivo (Sposito & Teixeira, 2014).

Apesar do tratamento do bruxismo incluir diversas abordagens como intervenções comportamentais, oclusais e farmacológicas (Ondo et al., 2018) alguns estudos demonstraram já há alguns anos que a aplicação da BoNT-A pode reduzir os

níveis de dor, a frequência dos eventos de bruxismo, bem como a satisfação do paciente na melhora da sintomatologia e isso está a ser confirmado com as pesquisas mais atuais (Guarda-Nardini et al., 2008; Lee et al., 2010; Long et al., 2012; Shim et al., 2014; Luz 2019).

Num estudo conduzido no ano de 2014, pesquisadores avaliaram através de vídeo polis sonografia, a atividade de bruxismo em pacientes antes e 4 semanas após a aplicação da BoNT-A. Os resultados demonstraram uma melhora da fadiga muscular ao acordar, da sintomatologia dolorosa pela manhã, bem como redução da atividade de bruxismo durante o sono. Os autores relatam que há um número insuficiente de revisões sistemáticas para concluir que a BoNT-A pode ser utilizada para a redução da dor e que mais estudos tipo controlo placebo devem ser realizados para auxiliar numa conclusão certa (Shim et al., 2014).

Já noutro estudo do tipo retrospectivo com 25 pacientes do sexo feminino e idades entre 25 e 55 anos, diagnosticadas com bruxismo noturno, Asutay et al. (2017) submeteram-nas ao tratamento com BoNT-A na região do músculo masséter, após ineficácia do tratamento conservador com goteiras oclusais. Foi avaliada a dor de acordo com a Visual Analogue Scale (VAS) que consiste em valores que variam de 0 (sem dor) a 10 (dor máxima) num período antes da injeção e, em seguida, 2 semanas, 1 mês, 3 meses, 4 meses e 6 meses após a injeção (Tabela 1). No presente estudo, houve diferenças significativas na redução da dor e da atividade do bruxismo durante o período de ação da toxina:

**Tabela 1** - Adaptação de “The Evaluation of the Clinical Effects of Botulinum Toxin on Nocturnal Bruxism” Asutay et al., 2017.

<b>Tempo</b>	<b>VAS</b>
Antes da Injeção	4-9
2ª semana	0-7
1º mês	0-7

3º mês	0-7
4º mês	0-7
6º mês	1-8

Num estudo também do ano de 2017 foi realizada uma avaliação da ação da toxina botulínica A numa amostra de 50 pessoas com bruxismo noturno com duas diferentes abordagens. Metade da amostra foi tratada através de métodos tradicionais como a goteira oclusal e a outra metade recebeu injeções de BoNT-A. Através do uso de questionários foi possível avaliar uma redução da dor em pacientes tratados com a toxina, o que sugere que esta promoveu uma possível redução dos eventos de bruxismo por meio da redução da atividade muscular e sem afetar diretamente o SNC (Al-Wayli, 2017).

Da mesma maneira, Long et al. (2012), já haviam avaliado a eficácia da BoNT-A por meio dos resultados encontrados neste estudo que foram similares aos achados mais recentemente pois estes autores afirmaram que a toxina pode ser tão eficaz quanto as goteiras oclusais, isto porque as injeções da mesma parecem reduzir de facto os eventos de bruxismo, os níveis de dor relatados e também satisfazer o paciente sintomático.

Noutro estudo bastante recente, uma paciente idosa que apresentava demência, foi diagnosticada com bruxismo. Portanto, sucedeu-se ao tratamento combinado com uso da BoNT-A. A aplicação foi feita no músculo masséter em apenas dois pontos. A paciente foi acompanhada num período inicial de 2 semanas após a terapia com a toxina, onde notou-se uma melhora significativa dos sinais e sintomas previamente verificados como um progresso na abertura de boca, redução da espasticidade muscular e funcionalidade aprimorada (Villafañe, Fernandez-de-Las-Peñas & Pillastrini, 2012).

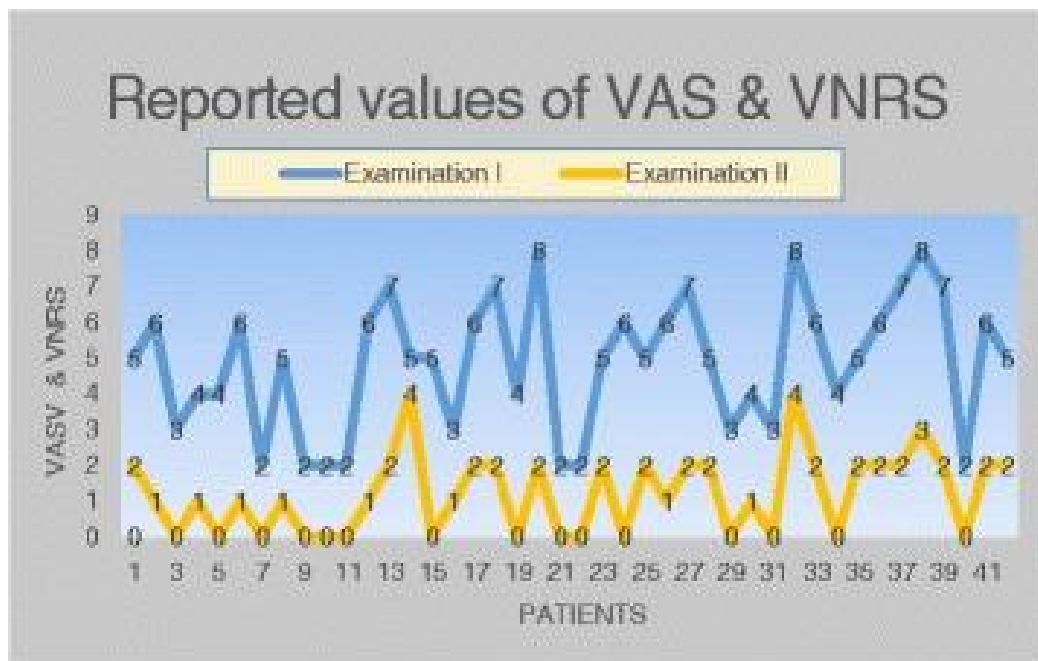
Por meio dum estudo caso-controlo de duas fases com uma amostra de 13 indivíduos, Sener et al. (2007) compararam a utilização da goteira oclusal num intervalo

de 2 meses e a aplicação de BoNT-A após 2 meses sem uso da goteira. Como resultado, observou-se que ambas diminuíram significativamente a sintomatologia dolorosa, o que permitiu aos autores sugerirem que ambos tratamentos podem ser vistos como alternativas eficazes, dando ênfase a possibilidade do uso da toxina como uma alternativa que não causa desconforto ao paciente nem requer a cooperação do mesmo.

Numa revisão sistemática do ano de 2019 foi avaliada a eficácia da toxina botulínica no tratamento do bruxismo também quando comparada aos métodos tradicionais. Nessa revisão foram incluídos ensaios clínicos randomizados controlados com pacientes maiores de 18 anos. Como resultado notou-se que o tratamento com BoNT-A pode reduzir a frequência dos episódios de bruxismo e níveis de dor e força oclusal e quando comparados aos métodos tradicionais ou placebo a eficácia foi superior, o que permite-nos corroborar com os resultados já encontrados em diversas pesquisas produzidas anteriormente. Apesar dos autores indicarem que os resultados são promissores, as revisões avaliadas possuem amostras pequenas, o que pode ser considerada uma limitação na obtenção de resultados estatisticamente significativos (Fernández-Núñez, Amghar-Maach, & Gay-Escoda, 2019).

Um interessante estudo prospectivo publicado no ano de 2016 avaliou a eficácia da BoNT-A para o tratamento da dor muscular facial, com destaque para o músculo masséter. Os indivíduos apresentavam sintomatologia dolorosa no músculo masséter e, portanto, foi testado o tratamento com toxina botulínica pela injeção intramuscular de 21UI. Foi realizada avaliação da dor através da escala VAS e VNRS (escala de classificação numérica verbal) na 1ª semana que precedeu o tratamento (Exame 1) e em 24 semanas após o tratamento (Exame 2).

A figura abaixo representa um gráfico comparativo entre a dor reportada no exame 1 e exame 2 (Figura 11) (Pihut et al., 2016).



**Figura 11** - Valores da escala VAS e VNRS reportados nos exames 1 (1 semana antes do tratamento) e 2 (24 semanas após o tratamento). (Adaptado de: "The efficiency of botulinum toxin type A for the treatment of masseter muscle pain in patients with temporomandibula

É possível verificar a importante diferença da dor relatada nos diferentes períodos avaliados, de forma a constatar os grandes benefícios da toxina botulínica na redução da sintomatologia dolorosa (Pihut et al., 2016).

Noutro caso clínico reportado recentemente na literatura foi avaliado o efeito terapêutico da BoNT-A durante um intervalo de 1 ano e além da redução da sintomatologia, houve uma melhora visível no tamanho do músculo masséter, que atrofiou. O efeito terapêutico foi maior no 6º mês, embora tenha havido um pouco de regressão aos 12 meses em comparação aos meses iniciais (Kwon et al., 2019).

Em 2018, os pesquisadores testaram o uso da toxina num grupo de 13 participantes em comparação ao grupo controlo (placebo) de 10 participantes, onde todos foram diagnosticados com bruxismo noturno. Os resultados encontrados neste estudo relataram a redução do número de eventos de bruxismo e tempo destes eventos, a

melhora do tempo de sono, bem como a redução da dor de acordo com a escala VAS (Ondo et al., 2018).

Num estudo conduzido por Rafferty et al. (2012) um grupo de coelhos foi testado após aplicação de BoNT-A em apenas um dos músculos masséter, enquanto no outro era injetada uma solução salina placebo. Após avaliação por um período de 4 ou 12 semanas posteriormente à injeção de dose única de BoNT-A, alguns resultados pertinentes foram verificados: no lado em que a toxina foi aplicada a força de mordida foi reduzida drasticamente; a paralisia unilateral da musculatura não alterou a velocidade de mastigação dos animais provavelmente por conta da compensação promovida pelo músculo pterigoide medial; foi notada perda óssea considerável na região de cabeça de côndilo (Rafferty et al., 2012).

Já num estudo realizado com uma amostra de 12 indivíduos, a BoNT-A foi aplicada em 50% deste grupo em ambos os masséter e os outros 50% receberam apenas aplicação de uma solução placebo. Através da avaliação por eletromiografia, verificou-se que aqueles que receberam a injeção de BoNT-A apresentaram uma melhora significativa das atividades de bruxismo bem como redução da atividade do músculo masséter, de modo a sugerir que a toxina, quando aplicada com boas indicações, pode ser de facto uma alternativa efetiva para o tratamento do bruxismo noturno (Lee et al., 2010).

Mais recentemente, Shim et al. (2020) promoveram um estudo tipo ensaio randomizado e placebo-controlado para avaliar os efeitos da BoNT-A no controlo do bruxismo do sono. Uma amostra de 23 indivíduos diagnosticados com bruxismo do sono foi distribuída aleatoriamente em dois grupos dos quais um deles recebeu aplicações de solução salina e outro a BoNT-A. Foi realizada avaliação com polissonografia (padrão ouro na literatura) num período anterior à aplicação, 4 semanas após e 12 semanas após. Os resultados demonstraram que uma única injeção de BoNT-A foi suficiente para reduzir a intensidade da força muscular do masséter num período de 12 semanas.

Diversos são os estudos que sustentam a possibilidade do uso da BoNT-A como não só uma alternativa, mas até mesmo como um tratamento de facto para o bruxismo. Contudo, a maioria reforça a necessidade de mais estudos com critérios de qualidade

para constatar e concluir sobre a eficácia da toxina (Sposito & Teixeira, 2014; Long et al., 2010).

A efetividade da BoNT-A foi avaliada através duma revisão recente que agrupou revisões sistemáticas atuais presentes na literatura. Foi encontrado que nenhum dos estudos demonstrou confiança quanto a eficácia da BoNT-A no tratamento de DTMs, embora alguns estudos preliminares tenham demonstrado a redução da sintomatologia dolorosa quando comparado ao grupo placebo (Awan et al., 2019).

Ao compararmos os estudos apresentados anteriormente, muitos demonstraram uma redução significativa das atividades de bruxismo e diminuição do músculo masséter em períodos que alcançaram até 12 semanas (Long et al., 2012; Rafferty et al., 2012; Shim et al., 2014; Shim et al., 2020).

Já quando avaliamos a variável dor, alguns dos estudos compararam o uso de goteiras ou o tratamento com aplicações de BoNT-A. Os resultados foram semelhantes onde a redução da sintomatologia dolorosa foi significativa durante o período de ação da toxina (Sener et al., 2007; Shim et al., 2014; Al-Wayli 2017; Asutay et al., 2017).

Sabemos que o bruxismo não é causado por um único fator, sendo assim de etiologia considerada multifatorial (Manfredini et al., 2017, Lobbezoo et al., 2018, Polmann et al., 2020) e seu tratamento requer a avaliação cautelosa do fator causal para, portanto, determinar a terapia mais adequada e ideal para cada paciente.

Apesar da BoNT-A ter ganhado popularidade, alguns autores sustentam a necessidade do uso concomitante de goteiras oclusais, de modo a alegar que, como o bruxismo é uma atividade relacionada ao SNC, não é possível que um tratamento local, como a BoNT-A seja classificada como um único e suficiente tratamento pois age na periferia (Park & Park, 2017).

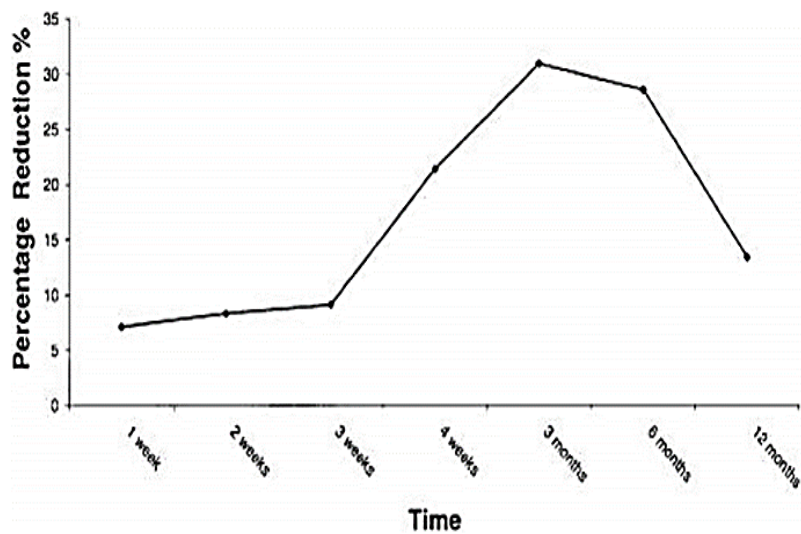
Uma discussão acerca da possibilidade do tratamento com a BoNT-A ser considerado auxiliar ou definitivo é necessária e requer a análise de diversos fatores. Sabemos que o uso de goteiras oclusais pode ser limitado pois nem sempre a adesão ao tratamento é feita de maneira correta, principalmente pelo desconforto do seu uso, principalmente se for conduzido com interrupções (Luz, 2019).

### 3.5. Limitações

O período de ação da BoNT pode variar de 90 a 120 dias e isto pode ser considerado uma limitação do seu uso, de forma que o tratamento coadjuvante com a toxina é de forma apenas provisória, sendo necessária a reaplicação. Apesar desta questão, o efeito analgésico pode persistir por mais tempo, portanto não é possível quantificar o intervalo exato (Kwon et al., 2019).

Kwon et al. (2019) desenvolveram uma pesquisa na qual observou-se uma variação na redução percentual da massa muscular ao longo do tempo, de modo a confirmar o efeito da toxina (Figura 12).

De acordo com o resultado do teste ultrassónico, a extensão da redução da massa muscular começou após a injeção da toxina a partir da terceira semana e persistiu até 6 meses. É, portanto, possível inferir que a segunda injeção deve ser realizada dentro de 3 a 6 meses (Kwon et al., 2019).



**Figura 12** - Variação na redução percentual da massa muscular em diferentes períodos após aplicação da toxina botulínica (Adaptado de: "Application of botulinum toxin in maxillofacial field: Part III. Ancillary treatment for maxillofacial surgery and summary" Kwon et al., 2019)

O efeito temporário da toxina promove benefícios num curto período de tempo, e, desta forma, a reaplicação se faz necessária, limitando o sucesso da terapia (Kwon et al., 2019).

Uma limitação também está relacionada aos resultados obtidos nos estudos conduzidos e apresentados nesta revisão. Diversas pesquisas possuem uma amostra reduzida que podem não ser extrapoladas à população e, portanto, considera-se uma limitação (De La Torre Canales, 2017; Awan et al., 2019).

Outra questão importante é que alguns destes estudos apresentados nesta revisão avaliaram a resposta da BoNT-A após a injeção da toxina durante um curto período de tempo e não por todo o possível tempo de ação da BoNT-A, o que também pode ser considerado um fator limitante a ser apontado e relevado dentro da discussão do tema (Luz, 2019).

### **3.6. Complicações e efeitos colaterais**

Os efeitos colaterais mais comuns estão relacionados a dor, edema, cefaleia, sintomas gripais, boca seca e alteração da assimetria do sorriso, porém, os benefícios da terapia, encorajam o seu uso. Uma revisão sistemática recente, além dos efeitos já citados, outros eventos adversos foram descritos e incluíram a fraqueza local temporária, sensibilidade no local da aplicação, desconforto na mastigação, parestesia e dificuldade em engolir (Awan et al., 2019).

Alguns riscos podem ser evitados, principalmente a depender da área de aplicação. No caso do músculo masséter, a infiltração deve ser realizada com cuidadosa marcação dos pontos, previamente à infiltração da toxina, de modo a evitar a infiltração anterior ao corpo da mandíbula que por ventura pode atingir os vasos faciais. Da mesma forma, uma infiltração próxima à artéria temporomandibular deve ser evitada para não ocorrer administração da BoNT-A na glândula parótida (González Magaña et al., 2012; Klein et al., 2014).

Um estudo recente utilizou do ultrassom para avaliar o papel do mesmo como guia na aplicação da toxina botulínica A em pacientes com alterações estéticas por

bruxismo. Os resultados demonstraram que 65% dos indivíduos apresentaram variações anatómicas das glândulas salivares, a incluir a parótida e que frequentemente ocorrem erros na aplicação (até 40% dos casos), de modo a concluir que o ultrassom pode ser um atributo importante para a segurança durante o tratamento com BoNT-A (Quezada-Gaon et al., 2016).

Já no músculo temporal estão presentes vasos temporais superficiais que devem ser desviados através da palpação do pulso da artéria temporal superficial de modo a prevenir o risco de injeção em locais indesejados (Cobo et al., 2009).

Num estudo recente foram avaliados os efeitos adversos após a aplicação da BoNT-A e como resultado foi possível verificar que nenhum dos pacientes submetidos à terapia com a toxina relatou qualquer problema, nem mesmo limitações de abertura de boca (Asutay et al., 2017).

Para Fernández-Núñez, Amghar-Maach, & Gay-Escoda (2019) a BoNT-A é um produto seguro e eficaz e pode ser utilizado clinicamente, especialmente em casos de bruxismo grave. Doses menores que 100UI são consideradas seguras e com baixa chance de ocorrer efeitos adversos em pacientes sem comorbidades (Fernández-Núñez, Amghar-Maach, & Gay-Escoda, 2019).

Apesar de alguns cuidados serem necessários, a maioria dos estudos não relatam efeitos adversos locais ou sistêmicos, sendo, portanto, os benefícios maiores que os prejuízos (Lee et al., 2010; Andrade & Deshpande, 2011).

### III. CONCLUSÃO

O bruxismo tem origem multifatorial e possui diagnóstico complexo, bem como um tratamento por vezes considerado limitado.

A aplicação na região dos músculos elevadores da mandíbula demonstra sucesso na redução da sintomatologia do bruxismo, frequência dos eventos, assim como na satisfação do paciente.

A busca por alternativas terapêuticas simples e eficazes como a BoNT-A é justificada visto que sua praticidade e sucesso na literatura são confirmados através de diversos estudos.

Os estudos clínicos mostram que as aplicações de toxina botulínica podem diminuir os níveis de dor, frequência dos eventos de bruxismo e satisfazer os pacientes no que diz respeito à eficácia da toxina, além de não provocar efeitos adversos importantes.

O tratamento de forma coadjuvante com Toxina Onabotulínica A parece ser um tratamento seguro e eficaz para pacientes com bruxismo.



#### 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>

Alcolea, J.M., & Mkhitarian, L. (2019). Bruxism treatment with botulinum toxin type A. Prospective clinical study. *Cirurgia Plastica Ibero-Latinoamericana*, 45(4), 435-448. <https://dx.doi.org/10.4321/s0376-78922019000400013>

Al-Ghamdi, H., Alghanemy, N., Joharji, H., Al-Qahtani, D., & Alghamdi, H. (2015). Botulinum toxin: Non cosmetic and off-label dermatological uses. *Journal of Dermatology & Dermatologic Surgery*. 19(1), 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.jdds.2014.06.002>

Al-Wayli, H. (2017). Treatment of chronic pain associated with nocturnal bruxism with botulinum toxin. A prospective and randomized clinical study. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 9(1), 112-117. <https://doi.org/10.4317/jced.53084>

Alvarez-Pinzon, N., Sigua-Rodriguez, E.A., Goulart, D.R., & Filho, I. (2018). Toxina Botulinica para el Tratamiento de los Desórdenes Temporomandibulares. *International Journal of Odontostomatology*, 12(2), 103–109. <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-381X2018000200103>

Andrade, N. N., & Deshpande, G. S. (2011). Use of botulinum toxin (botox) in the management of masseter muscle hypertrophy: a simplified technique. *Plastic and reconstructive surgery*, 128(1), 24–26. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3182174463>

Antonia, M.D., de Oliveira Netto, R.M., Sanches, M.L., & Guimarães, A.S. (2013). Jaw muscles myofascial pain and botulinum toxin. *Revista Dor*, 14, 52-57. <https://doi.org/10.1590/S1806-00132013000100013>

Archana, M.S. (2016). Toxin yet not toxic: botulinum toxin in dentistry. *Saudi Dental Journal*, 28(2), 63–69. <https://doi.org/10.1016/j.sdentj.2015.08.002>

Asutay, F., Atalay, Y., Asutay, H., & Acar, A. H. (2017). The Evaluation of the Clinical Effects of Botulinum Toxin on Nocturnal Bruxism. *Pain research & management*, 2017, 6264146. <https://doi.org/10.1155/2017/6264146>

Awan, K.H., Patil, S., Alamir, A.W.H., et al. (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>

Azam, A., Manchanda, S., Thotapalli, S, Kotha S. (2015). Botox therapy in dentistry: A Review. *International Oral Health*, 7(2), 103–105.

Calixtre, L. B., Moreira, R. F. C., Franchini, G. H., Albuquerque-Sendín, F., & Oliveira, A. B. (2015). Manual Therapy for the Management of Pain and Limited Range of Motion in Subjects with Signs and Symptoms of Temporomandibular Disorder: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Journal of Oral Rehabilitation*, 42(11), 847–861. <https://doi.org/10.1111/joor.12321>

Casett, E., Réus, J. C., Stuginski-Barbosa, J., Porporatti, A. L., Carra, M. C., Peres, M. A., de Luca Canto, G., & Manfredini, D. (2017). Validity of different tools to assess sleep bruxism: a meta-analysis. *Journal of oral rehabilitation*, 44(9), 722–734. <https://doi.org/10.1111/joor.12520>

Charles, P.D. (2004). Botulinum neurotoxin serotype A: a clinical update on non-cosmetic uses. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 22(6), 11-23. [https://doi.org/10.1093/ajhp/61.suppl\\_6.S11](https://doi.org/10.1093/ajhp/61.suppl_6.S11)

Cobo, E.P., Vived, A.M., Cano, L.G., Atanasio, E.M., Mesquida, E.P., Cartagena, P.S. (2009). *Toxina Botulínica na prática clínica – Atlas de pontos musculares* (1st ed.). Rio de Janeiro: Artmed

De Carli, B. M., Magro, A. K., Souza-Silva, B. N., Matos, F., De Carli, J. P., Paranhos, L. R., & Magro, E. D.(2016). The effect of laser and botulinum toxin in the treatment of myofascial pain and mouth opening: A randomized clinical trial. *Journal of Photochemistry Photobiology B*, 159, 120–123. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2016.03.038>

De la Torre Canales, G., Câmara-Souza, M. B., do Amaral, C. F., Garcia, R. C., & 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>

Gerwin, R.D., Dommerholt, J., Shah, J.P. (2004). An expansion of Simons' integrated hypothesis of trigger point formation. *Current Pain and Headache Reports*, 8(6), 468-477. <https://doi.org/10.1007/s11916-004-0069-x>

González Magaña, F., Miranda, L.M., Malagón Hidalgo, H., & González Amesquita, V.. (2012). Uso de toxina botulínica para tratamiento de la hipertrofia del músculo masetero. *Cirugía Plástica Ibero-Latinoamericana*, 38(3), 297-302. <https://dx.doi.org/10.4321/S0376-78922012000300013>

Hoque, A., McAndrew, M. (2009). Use of botulinum toxin in dentistry. *Ny State Dentistry Journal*, 75(6), 52-55.

Kumar, A., & Spivakovsky, S. (2018). Bruxism- is botulinum toxin an effective treatment? *Evidence-based dentistry*, 19(2), 59. <https://doi.org/10.1038/sj.ebd.6401311>

Fernández-Núñez, T., Amghar-Maach, S., & Gay-Escoda, C. (2019). Efficacy of botulinum toxin in the treatment of bruxism: Systematic review. *Medicina Oral, Patología Oral, Cirugía Bucal*. 1;24(4), 416-424. <http://dx.doi.org/doi:10.4317/medoral.22923>

Guaita, M. & Högl, B. (2016). Current Treatments of Bruxism. *Current Treatment Options in Neurology*, 18(2):10. <https://doi.org/10.1007/s11940-016-0396-3>

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: the journal of craniomandibular practice*, 26(2), 126–135. <https://doi.org/10.1179/crn.2008.017>

Jankovic, J. (2017). Botulinum toxin: State of the art. *Movement Disorders*, 32(8), 1131–1138. <https://doi.org/10.1002/mds.27072>

Klein, F. H., Brenner, F. M., Sato, M. S., Robert, F. M., & Helmer, K. A. (2014). Lower facial remodeling with botulinum toxin type A for the treatment of masseter hypertrophy. *Anais brasileiros de dermatologia*, 89(6), 878–884. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20143200>

Kwon, K. H., Shin, K. S., Yeon, S. H., & Kwon, D. G. (2019). Application of botulinum toxin in maxillofacial field: Part III. Ancillary treatment for maxillofacial surgery and summary. *Maxillofacial plastic and reconstructive surgery*, 41(1), 45. <https://doi.org/10.1186/s40902-019-0226-0>

Lee, S.J., McCall, W.D. Jr, Kim, Y.K., Chung, S.C., & Chung, J.W. (2010). Effect of botulinum toxin injection on nocturnal bruxism: a randomized controlled trial. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 89(1), 16-23. <https://doi.org/10.1097/PHM.0b013e3181bc0c78>

Lobbezoo, Frank & Ahlberg, Jari & Glaros, Alan & Kato, Takafumi & Koyano, Kiyoshi & Lavigne, Gilles & Leeuw, Reny & Manfredini, Daniele & Svensson, Peter & Winocur, Ephraim. (2012). Bruxism Defined and Graded: An International Consensus. *Journal of oral rehabilitation*, 1-40. <https://doi.org/10.1111/joor.12011>

Lobbezoo, F., Ahlberg, J., Raphael, K. G., et al. (2018). International consensus on the assessment of bruxism: Report of a work in progress. *Journal of Oral Rehabilitation*, 45(11), 837–844. <https://doi.org/10.1111/joor.12663>

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>

Luz, M.S. (2019). *Uso da toxina botulínica como tratamento do bruxismo*. (Tese Doutorado – Programa de Pós Graduação em Prótese Dentária, Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Pelotas)

Machado, E., Zuchetto, L., Santos, D., Custódio, L. G., & Cunali, P. A. (2012). Botulinum Toxin for Treating Muscular Temporomandibular Disorders: A Systematic Review Botulinum Toxin for Treating Muscular Temporomandibular Disorders: A

systematic review special article. *Dental Press Journal of Orthodontics*, 17(66), 167–171. <https://doi.org/10.1590/S2176-94512012000600029>

Magalhães, B. G., Freitas, J., Barbosa, A., Gueiros, M., Gomes, S., Rosenblatt, A., & Caldas Júnior, A. F. (2018). Temporomandibular disorder: otologic implications and its relationship to sleep bruxism. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*, 84(5), 614–619. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2017.07.010>

Majid, O. (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>

Manfredini, D., & Lobbezoo, F. (2009). Role of psychosocial factors in the etiology of bruxism. *Journal of orofacial pain*, 23(2), 153–166. PMID: 19492540

Manfredini, D., Serra-Negra, J., Carboncini, F., & Lobbezoo, F. (2017). Current concepts of bruxism. *International Journal of Prosthodontics*, 30(5), 437-438. <https://doi.org/10.11607/ijp.5210>

Mijiritsky, E., Barbu, H., Lorean, A., Shohat, I., Danza, M., Levin, L. (2016). Use of Implant-Derived Minimally Invasive Sinus Floor Elevation: A Multicenter Clinical Observational Study with 12- to 65-Month Follow-Up. *Journal of Oral Implantology*, 42(4), 343–348. <https://doi.org/10.1563/aaid-joi-D-15-00157>

Muñoz-Lora, V.R.M., Del Bel Cury, A.A., Jabbari, B., & Lackovic, Z. (2019). Botulinum Toxin Type A in Dental Medicine. *Journal of Dental Research*, 98(13), 1450-1457. <https://doi.org/10.1177/0022034519875053>

Ohlmann, B., Bömicke, W., Habibi, Y., Rammelsberg, P., & Schmitter, M. (2018). Are there associations between sleep bruxism, chronic stress, and sleep quality? *Journal of Dentistry*. 74, 101-106 <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2018.05.007>

Okeson, J.P. (Ed.). (2011). *Etiology of functional disturbances in the masticatory system. In: Management of Temporomandibular Disorders and Occlusion* (8<sup>th</sup> ed.). London. Mosby

Ondo, W. G., Simmons, J. H., Shahid, M. H., Hashem, V., Hunter, C., & Jankovic, J. (2018). Onabotulinum toxin-A injections for sleep bruxism: A double-blind, placebo-controlled study. *Neurology*, 90(7), 559-564. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004951>

Park, K. Y., Hyun, M. Y., Jeong, S. Y., Kim, B. J., Kim, M. N., & Hong, C. K. (2015). Botulinum toxin for the treatment of refractory erythema and flushing of rosacea. *Dermatology* (Basel, Switzerland), 230(4), 299–301. <https://doi.org/10.1159/000368773>

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), 151-157. <https://doi.org/10.17245/jdapm>

Park, J., & Park, H. J. (2017). Botulinum Toxin for the Treatment of Neuropathic Pain. *Toxins*, 9(9), 260. <https://doi.org/10.3390/toxins9090260>

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*, 17(1), 29. <https://doi.org/10.1186/s10194-016-0621-1>

Pirazzini, M., Rossetto, O., Eleopra, R., & Montecucco, C. (2017). Botulinum Neurotoxins: Biology, Pharmacology, and Toxicology. *Pharmacological Reviews*, 69(2), 200–235. <https://doi.org/10.1124/pr.116.012658>

Polmann, H., Réus, J.C, Massignan, C., Serranegra, J., Dick, B., Flores-Mir, C., Lavigne, G. & Canto, G. (2020). Association between sleep bruxism and stress symptoms in adults: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Oral Rehabilitation*, 48(11), 1-3. <https://doi.org/10.1111/joor.13142>

Pontes, L.S. & Prietsch, S.O.M. (2019). Bruxismo do sono: estudo de base populacional em pessoas com 18 anos ou mais na cidade de Rio Grande, Rio Grande do Sul. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 22: E190038

- Quezada-Gaon, N. & Wortsman Carrasco, J.E. (2016). Comparison of clinical marking and ultrasound-guided injection of Botulinum type A toxin into the masseter muscles for treating bruxism and its cosmetic effects. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 15(3), 238–244. <https://doi.org/10.1111/jocd.12208>
- Rafferty, K. L., Liu, Z. J., Ye, W., Navarrete, A. L., Nguyen, T. T., Salamati, A., & Herring, S. W. (2012). Botulinum toxin in masticatory muscles: short- and long-term effects on muscle, bone, and craniofacial function in adult rabbits. *Bone*, 50(3), 651–662. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2011.11.015>
- Redaelli A. & Battistella M. (2017). Masséter Treatment with Botulinum Toxin A for parafunctions and quadralized patients. *Medical Research Archives*, 5 (7). ISSN 2375-1924.
- Santamato, A., Panza, F., Di Venere, D., Solfrizzi, V., Frisardi, V., Ranieri, M., et al. (2010). Effectiveness of botulinum toxin type A treatment of neck pain related to nocturnal bruxism: a case report. *Journal of Chiropractic Medicine*, 9(3), 132–137. <https://doi.org/10.1016/j.jcm.2010.04.004>
- Sateia, M. J. (2014). International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest*, 146(5), 1387–1394. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0970>
- Sener, H.O., Oral, N., & Keyf, F. (2007). Intramasséteric botulinum toxin injection is as effective as oral overnight splint in nocturnal bruxism. *Cephalalgia*, 27, 1191. ID: 1fac72ca7d808bfa475053408628f8e1d52a6bdf
- Sharav Y & Benoliel R. (2017). *Mialgia, Dor Miofascial, Cefaléia do tipo tensional e Fibromialgia. Dor Orofacial e Cefaleias* (2ªEd). Rio de Janeiro: Quintessence.
- Shim, Y. J., Lee, M. K., Kato, T., Park, H. U., Heo, K., & Kim, S. T. (2014). Effects of botulinum toxin on jaw motor events during sleep in sleep bruxism patients: a polysomnographic evaluation. *Journal of clinical sleep medicine: JCSM: official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 10(3), 291–298. <https://doi.org/10.5664/jcsm.3532>

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), 168. <https://doi.org/10.3390/toxins12030168>

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

Sposito, M.M. de M., & Teixeira, S.A.F (2013). A Utilização De Toxina Onabotulinica A Para Bruxismo: Revisão De Literatura. *Revista Brasileira de Odontologia*, 70(2), 202-204. <http://dx.doi.org/10.18363/rbo.v70n2.p.202>

Tighe, A. P., & Schiavo, G. (2013). Botulinum neurotoxins: mechanism of action. *Toxicon: official journal of the International Society on Toxinology*, 67, 87–93. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2012.11.011>

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

Villafañe, J. H., Fernandez-de-Las-Peñas, C., & Pillastrini, P. (2012). Botulinum toxin type A combined with cervical spine manual therapy for masseteric hypertrophy in a patient with Alzheimer-type dementia: a case report. *Journal of chiropractic medicine*, 11(4), 280–285. <https://doi.org/10.1016/j.jcm.2012.10.004>

## V. ANEXOS

### Anexo 1 – Licença e Direitos autorais “Al-Wayli, 2017”.

# Experimental Dentistry

[J Clin Exp Dent](#). 2017 Jan; 9(1): e112–e117.

PMCID: PMC5268105

Published online 2017 Jan 1.

PMID: [28149474](#)

doi: [10.4317/jced.53084](#)

## Treatment of chronic pain associated with nocturnal bruxism with botulinum toxin. A prospective and randomized clinical study

[Hessa Al-Wayli](#)<sup>1</sup>

► [Author information](#) ► [Article notes](#) ► [Copyright and License](#)

[information](#) [Disclaimer](#)

[Copyright](#) : © 2017 Medicina Oral S.L.

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Tradução: Copyright: © 2017 Medicina Oral S.L.

Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da Licença de Atribuição Creative Commons, que permite o **uso irrestrito, distribuição e reprodução em qualquer meio, desde que o trabalho original seja devidamente citado.**

**Anexo 2 – Licença e Direitos autorais “Kwon et al., 2019”.**

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Maxillofac Plast Reconstr Surg  
Maxillofac P

[Maxillofac Plast Reconstr Surg](#), 2019 Dec; 41(1): 45. PMID: [PMC6813409](#)  
PMID: [31709199](#)

Published online 2019 Oct 24.

doi: [10.1186/s40902-019-0226-0](https://doi.org/10.1186/s40902-019-0226-0)

## **Application of botulinum toxin in maxillofacial field: Part III. Ancillary treatment for maxillofacial surgery and summary**

[Kyung-Hwan Kwon](#), [Kyung Su Shin](#), [Sung Hee Yeon](#), and [Dae Gun Kwon](#)

► [Author information](#) ► [Article notes](#) ► [Copyright and License information](#) [Disclaimer](#)

[Copyright](#) © The Author(s). 2019

**Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.




Tradução: Copyright © o(s) autor (es). 2019

Acesso aberto: Este artigo é distribuído sob os termos da Licença Internacional Creative Commons Atribuição 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite o uso irrestrito, distribuição e reprodução em qualquer meio, desde que você dê crédito apropriado para o (s) autor (es) original (is) e a fonte, fornecer um link para a licença Creative Commons e indicar se alterações foram feitas.

**Anexo 3 – Licença e Direitos autorais “Al-Ghamdi et al., 2015”**

Review

# Botulinum toxin: Non cosmetic and off-label dermatological uses

Ali S. Al-Ghamdi  , Noah Alghanemy, Hanan Joharji, Dhafer Al-Qahtani, Hasan Alghamdi[Show more](#)  Outline | [+ Add to Mendeley](#)  Share  Cite<https://doi.org/10.1016/j.jdds.2014.06.002>[Get rights and content](#)Under a [Creative Commons license](#)[open access](#)

Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 Unported (CC BY-NC-ND 3.0)

This is a human-readable summary of (and not a substitute for) the license. Disclaimer.

You are free to:

Share — copy and redistribute the material in any medium or format

The licensor cannot revoke these freedoms as long as you follow the license terms.

Under the following terms:

**Attribution** — You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use.

**NonCommercial** — You may not use the material for commercial purposes.

**NoDerivatives** — If you remix, transform, or build upon the material, you may not distribute the modified material.

**No additional restrictions** — You may not apply legal terms or technological measures that legally restrict others from doing anything the license permits.

Notices:

You do not have to comply with the license for elements of the material in the public domain or where your use is permitted by an applicable exception or limitation.

No warranties are given. The license may not give you all of the permissions necessary for your intended use. For example, other rights such as publicity, privacy, or moral rights may limit how you use the material.

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

#### Anexo 4 - Licença e Direitos autorais “Cobo et al., 2009”

***Pedido de autorização para uso de ilustrações do livro Toxina Botulínica na prática clínica – Atlas de pontos musculares” (Cobo et al., 2009).***

Enviada em: segunda-feira, 21 de junho de 2021 12:28

Para: sac <sac@grupoa.com.br>

Assunto: Re: Autorização de imagens de livro

Autorizado via correspondência de e-mail pelo Departamento de Direitos Autorais da editora em questão:

"Podemos autorizar desde que para fins acadêmicos, não-comerciais. Como o trabalho ficará restrito à instituição, para fins de tese de mestrado, não temos objeção. É necessário que os créditos da fonte sejam citados na tese: "Toxina Botulínica na prática clínica - Atlas de pontos musculares. Figs. Artmed, Porto Alegre: 2009

Podemos autorizar desde que para fins acadêmicos, não-comerciais. Como o trabalho ficará restrito à instituição, para fins de tese de mestrado, não temos objeção. É necessário que os créditos da fonte sejam citados na tese: "Toxina Botulínica na prática clínica - Atlas de pontos musculares. Figs. Artmed, Porto Alegre: 2009".

\*\*\*

Atenciosamente,

**Claudia Cruz de Matos**

*Analista de Relacionamento – Publishing*

(51) 3027-7083

Ernesto Alves, 150 • Porto Alegre/RS

**grupo a<sup>+</sup>**



## Anexo 5 – 1ª Autorização para utilização de imagens – Consentimento informado

Dra. Erika Crispe – Médica Dentista

### AUTORIZAÇÃO PARA UTILIZAÇÃO DE IMAGENS

Declaro, para os devidos efeitos legais, que autorizo a utilização das fotografias e imagens captadas durante a aplicação de toxina botulínica..

Mais declaro expressamente, que as referidas imagens e fotografias poderão ser utilizadas no âmbito da tese de mestrado da aluna renunciando desde já a quaisquer direitos ou compensação que desta utilização possa eventualmente resultar.

As fotografias poderão ser reproduzidas parcialmente, em qualquer suporte (papel, digital, magnético, tecido, plástico, etc.) e integradas em qualquer outro material (fotografia, desenho, ilustração, pintura, vídeo, animação, etc.) conhecido ou que venha a existir.

As imagens captadas em vídeo poderão, de igual modo, ser utilizadas para qualquer fim publicitário, decorrente da ação da Instituição.

Por ser verdade, e por nada haver a obstar, esta declaração vai ser assinada por mim, -

Local agosto e data: Lisboa, 16 de 2021 Assinatura: Adriana da Silva

BI/CC n°: FS 14 8600

**Anexo 6 – Licença e direitos autorais “Pihut et al., 2016”.**

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

[J Headache Pain](#). 2016; 17: 29.

PMCID: PMC4807183

Published online 2016 Mar 24.

PMID: [27011213](#)

doi: [10.1186/s10194-016-0621-1](https://doi.org/10.1186/s10194-016-0621-1)

## **The efficiency of botulinum toxin type A for the treatment of masseter muscle pain in patients with temporomandibular joint dysfunction and tension-type headache**

[Malgorzata Pihut](#), [Ewa Ferendiuk](#), [Michal Szewczyk](#), [Katarzyna Kasprzyk](#), and [Mieszko Wieckiewicz](#)<sup>✉</sup>

► [Author information](#) ► [Article notes](#) ► [Copyright and License information](#)

[Disclaimer](#)

[Copyright](#) © Pihut et al. 2016

nite  
ados

**Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

