

**Faculdade Sete Lagoas - FACSETE**

**LILIANE VIEIRA BARBOSA**

**O USO DA TOXINA BOTULÍNICA NO TRATAMENTO DO BRUXISMO**

**Guarulhos**

**2019**

**LILIANE VIEIRA BARBOSA**

**O USO DA TOXINA BOTULÍNICA NO TRATAMENTO DO BRUXISMO**

Monografia apresentada ao Programa de pós-  
graduação em Odontologia da  
Faculdade Sete Lagoas – FACSETE, como requisito  
parcial para obtenção do título de especialista  
em Harmonização Orofacial.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Ms. Daniela Vieira Amântea

**Guarulhos**

**2019**

Barbosa, Liliane Vieira  
O uso da toxina botulínica no tratamento do  
bruxismo / Liliane Vieira Barbosa - 2019.

37 f. il

Orientadora: Daniela Vieira Amântea

Monografia (Especialização) Faculdade Sete  
Lagoas 2019.

1. Toxinas Botulínicas Tipo A. 2. Bruxismo. 3.  
Dor Facial. 4. Tratamento



Monografia intitulada **“O uso da toxina botulínica no tratamento do bruxismo”** de autoria da aluna Liliane Vieira Barbosa.

Aprovada em 21/01/2019 pela banca constituída dos seguintes professores:

---

Prof<sup>a</sup>. Ms. Daniela Vieira Amântea – Orientadora - Facsete

---

Prof<sup>o</sup> Dr. Tarley Eloy Pessoa de Barros – Facsete

---

Prof<sup>o</sup> Ms. Gabriel Denser Campolongo - Facsete

Guarulhos, 21 de Janeiro de 2019

## **DEDICATORIA**

A minha mãe Neusa, por sua capacidade de acreditar em mim. Seu carinho e dedicação que sempre me deram esperança e força para prosseguir.

Ao meu companheiro Sidnei, pessoa com quem amo partilhar a vida. Com você tenho me sentido mais forte e viva todos os dias, principalmente agora a espera do nosso primeiro filho. Obrigada pelo carinho, paciência e por sua capacidade de me trazer paz nos momentos difíceis.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, por permitir a realização deste projeto.

Aos Profs. Dr Tarley Pessoa de Barros, Dr Gabriel Campolongo, Dra Daniela Amantéa e Dr Rafael Corveloni, por nos proporcionarem o conhecimento não apenas racional, mas a manifestação de caráter e efetividade da educação no processo do desenvolvimento profissional, por tanto se dedicarem a nossa turma, não somente por terem me ensinado, mas por terem me feito aprender sempre com muito carinho.

Aos meus colegas e amigos de curso pela caminhada juntos nesse processo de aprendizado.

A todos que direta e indiretamente fizeram parte da minha formação, o meu muito obrigada.

## RESUMO

A toxina botulínica (TxB), que é uma exotoxina purificada do *Clostridium botulinum*, inibe a transmissão neuromuscular, bloqueando a liberação de acetilcolina e a contração muscular. Tem sido usada para tratar distúrbios neuromusculares relacionados à hiperativação muscular oromandibular. Nos últimos anos, tem havido uma tendência crescente no uso desse agente farmacológico para controlar a atividade do bruxismo. Trata-se de uma condição oral de relevância para os dentistas devido ao potencial impacto clínico no sistema estomatognático. O bruxismo é definido como um distúrbio do movimento oral estereotipado não funcional, caracterizado por ranger e/ou apertar os dentes, e imobilizar os músculos da mandíbula, podendo ocorrer durante o sono e/ou a vigília. A sobrecarga causada pelo bruxismo pode ter efeitos prejudiciais sobre os componentes do sistema estomatognático, como dentes, articulações temporomandibulares e músculos relacionados. Mobilidade, atrito, falhas em restaurações dentárias e implantes, cefaleia e distúrbios estéticos têm sido relatados como consequências desse distúrbio. O objetivo desta revisão de literatura foi avaliar a eficácia da toxina botulínica no tratamento do bruxismo. Para tanto, foi realizada uma pesquisa bibliográfica em bases de dados eletrônicas, nacionais e internacionais, para identificar publicações relacionadas ao uso da TxB no manejo do bruxismo. A busca manual de artigos relevantes também foi feita para identificar estudos complementares. Descritores específicos foram utilizados e a pesquisa foi realizada no período de 1990 a 2018. Apesar da escassez de trabalhos sobre o tema, a toxina botulínica parece ser uma opção eficaz de manejo para o bruxismo, minimizando os níveis de dor e reduzindo a intensidade das contrações musculares, além de não provocar efeitos adversos importantes. A TxB tem sido cada vez mais difundida na Odontologia, no entanto, não há consenso na literatura sobre seus efeitos nesse transtorno.

Descritores: Toxinas Botulínicas Tipo A; Bruxismo; Dor Facial; Tratamento.

## ABSTRACT

Botulinum toxin (BTX), which is a purified exotoxin from *Clostridium botulinum*, inhibits neuromuscular transmission, blocking the release of acetylcholine and muscle contraction. It has been used to treat neuromuscular disorders related to oromandibular muscular hyperactivation. In recent years, there has been an increasing trend in the use of this pharmacological agent to control the activity of bruxism. It is an oral condition of relevance for dentists due to the potential clinical impact on the stomatognathic system. Bruxism is defined as a non-functional stereotyped oral movement disorder, characterized by grinding and / or clenching of the teeth, and immobilizing the jaw muscles, which may occur during sleep and / or wakefulness. Overloading caused by bruxism can have detrimental effects on the components of the stomatognathic system, such as teeth, temporomandibular joints, and related muscles. Mobility, friction, failures in dental restorations and implants, headache and aesthetic disorders have been reported as consequences of this disorder. The objective of this literature review was to evaluate the efficacy of botulinum toxin in the treatment of bruxism. For this, a bibliographic research was conducted in national and international electronic databases to identify publications related to the use of BTX in the management of bruxism. Manual search of relevant articles was also done to identify complementary studies. Specific descriptors were used and the research was carried out from 1990 to 2018. Despite the lack of work on the subject, botulinum toxin seems to be an effective management option for bruxism, minimizing pain levels and reducing the intensity of contractions not cause significant adverse effects. BTX has been increasingly widespread in dentistry; however, there is no consensus in the literature about its effects on this disorder.

Key Words: Botulinum Toxins, Type A; Bruxism; Facial Pain; Treatment.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1 - Ligação.....</b>	<b>19</b>
<b>Figura 2 - Internalização.....</b>	<b>20</b>
<b>Figura 3 - Bloqueio neuromuscular.....</b>	<b>21</b>
<b>Figura 4 - Rebrotamento e restabelecimento da junção neuromuscular .....</b>	<b>21</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ARMM	Atividade Repetitiva do Músculo Mastigatório
BN	Bruxismo Noturno
BWSV	<i>Blake Widow Spider Venom</i>
CDP/DTM	Critérios de Diagnóstico para Pesquisa em Disfunções Temporomandibulares
DTM	Disfunção Temporomandibular
EMG	Eletromiográfica
EVA	Escala Visual Analógica
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
MT	Músculo Temporal
MU	<i>Mouse Unit</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
SNC	Sistema Nervoso Central
SNP-25	<i>Synaptosomal-associated protein 25</i>
TxB	Toxina Botulínica
TxB-A	Toxina Botulínica tipo A

## LISTA DE SÍMBOLOS

kDa	kilodalton
kg	quilograma
mg	miligrama
min	minuto
mm	milímetro
N	número
s	segundo
U	unidade
vs	versus
%	porcentagem
±	mais ou menos
=	igual

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>11</b>
<b>2. METODOLOGIA .....</b>	<b>13</b>
<b>2.1 Delineamento da pesquisa .....</b>	<b>13</b>
<b>2.2 Critérios de inclusão e exclusão.....</b>	<b>14</b>
<b>2.3 Coleta de dados e avaliação dos artigos .....</b>	<b>15</b>
<b>3. REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>16</b>
<b>3.1 Bruxismo.....</b>	<b>16</b>
<b>3.2 Toxina Botulínica .....</b>	<b>18</b>
<b>3.2.1 Aspectos históricos .....</b>	<b>18</b>
<b>3.2.2 Mecanismo de ação.....</b>	<b>19</b>
<b>3.2.3 Preparação e dosagem .....</b>	<b>22</b>
<b>3.2.4 Efeitos colaterais e adversos .....</b>	<b>23</b>
<b>4. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>26</b>
<b>5. CONCLUSÃO .....</b>	<b>33</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>34</b>

## 1. INTRODUÇÃO

Recentemente, um painel de consenso internacional definiu o bruxismo como uma atividade repetitiva do músculo mastigatório caracterizada por apertamento ou ranger dos dentes e/ou travamento da mandíbula, podendo ocorrer na vigília ou no período de sono (LOBBEZOO *et al.*, 2013). Acredita-se que a primeira condição (bruxismo em vigília) está associada a outros distúrbios motores ou a fatores psicossociais, e é relatada em 1 a 31% da população (MANFREDINI *et al.*, 2013). O bruxismo noturno é considerado parte dos fenômenos de despertar do sono, com prevalência de 7,4% na população adulta (MALULY *et al.*, 2013).

A literatura sobre as potenciais consequências clínicas do bruxismo tem sido sistematicamente revista, no que diz respeito aos efeitos nas articulações temporomandibulares (ATMs) e nos músculos da mandíbula (desordens temporomandibulares e dor orofacial), dentes naturais (desgaste dentário e tratamentos restauradores com falha) ou restaurações implantossuportadas, mas o bruxismo continua sendo difícil de ser gerenciado de maneira eficaz e segura (SIERWALD *et al.*, 2015). Uma abordagem baseada em uma combinação de aparelhos orais, estratégias de aconselhamento/comportamento e drogas de ação central é a terapia mais adequada.

O alvo comum das terapias de bruxismo é o relaxamento muscular, e várias opções foram introduzidas para atingir esse objetivo, incluindo a aplicação de toxina botulínica (TxB) (DRESSLER; SABERI; BARBOSA, 2005). Trata-se de um agente biológico obtido laboratorialmente, sendo uma substância cristalina estável, liofilizada em albumina humana e apresentada em frasco a vácuo estéril para ser diluída em solução salina.

A toxina botulínica é o produto da fermentação do *Clostridium botulinum*, uma bactéria anaeróbia Gram-positiva em forma de esporo encontrada comumente no solo e em ambientes marinhos (WENZEL, 2004). Embora todos os sorotipos imunologicamente identificados inibam a liberação de acetilcolina na terminação nervosa, suas proteínas intracelulares, mecanismos de ação e potências variam

substancialmente. O sorotipo mais amplamente estudado para o propósito terapêutico é o tipo A (LEVY; LOWENTHAL, 2012).

No entanto, a literatura ainda não é conclusiva sobre a eficácia e a dose necessária de toxina botulínica para obter alívio da dor, redução da rigidez da mandíbula, e diminuição do número e intensidade de eventos de bruxismo. Além disso, o conhecimento é incerto quanto ao melhor protocolo de TxB para o manejo do bruxismo, ou seja, número e intervalo entre as injeções, e sítios musculares para aplicação, apontando para a necessidade de se reunir informações disponíveis. Com base nessas premissas, o objetivo desta revisão é avaliar a eficácia do uso de toxina botulínica no tratamento do bruxismo.

## 2. METODOLOGIA

### 2.1 Delineamento da pesquisa

A revisão da literatura possui uma abordagem metodológica que permite a inclusão de diversos métodos, proporciona a síntese do conhecimento e a incorporação dos resultados de estudos significativos na prática. Envolve a sistematização e publicação dos resultados de uma pesquisa de literatura teórica, que possam ser úteis na prática profissional, além de contemplar vários propósitos, entre eles, definição de conceitos, revisão de teorias e evidências, e análises de problemas metodológicos de um tópico particular.

Neste estudo, foi realizado um levantamento bibliográfico apoiado em leitura exploratória e seletiva do material de pesquisa, contribuindo para o processo de síntese e análise dos resultados encontrados nas publicações que abordassem a temática em questão.

Foram realizadas buscas em bases de dados eletrônicas nacionais (LILACS e SciELO) e internacionais (MEDLINE e PubMed), utilizando-se as combinações de palavras-chave, extraídas dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS)<sup>1</sup>, considerando os termos equivalentes no idioma inglês: toxinas botulínicas tipo A (*botulinum toxins, type A*), bruxismo (*bruxism*), dor facial (*facial pain*) e tratamento (*treatment*). As referências bibliográficas dos artigos identificados também foram utilizadas como fonte de pesquisa.

A construção desta revisão integrativa foi baseada nas seguintes etapas:

- Identificação da questão do estudo e busca nas bases de dados de acordo com as palavras-chave selecionadas;
- Seleção da amostra e determinação dos critérios de inclusão e exclusão;

---

<sup>1</sup> Descritores em Ciências da Saúde. Disponível em <http://www.decs.bvs.br>

- Categorização dos estudos, organização e sumarização das informações dos artigos revisados;
- Avaliação dos estudos clínicos selecionados;
- Discussão e interpretação dos resultados;
- Apresentação da revisão de literatura e síntese dos dados obtidos.

## **2.2 Critérios de inclusão e exclusão**

A lista de artigos foi selecionada para elegibilidade na revisão com base nos seguintes critérios:

- Artigos publicados no período de 1990 a 2018, nos idiomas português, inglês e espanhol, e que abordassem a temática proposta;
- Todos os tipos de estudos, incluindo randomizados e prospectivos realizados em seres humanos e animais, com o propósito bem definido de avaliar os efeitos da toxina botulínica em parâmetros objetivos e subjetivos de bruxismo acordado e noturno;
- Protocolos de estudo que apresentassem resultados sobre as injeções de TxB nos músculos masseter e/ou temporal.

Foram excluídos artigos publicados anteriormente ao período pré-determinado; em outros idiomas; relatos de casos clínicos que descrevessem o uso de toxina botulínica para tratar bruxismo secundário, causado por distúrbios neurológicos ou psicológicos, e fontes não indexadas (dissertações e teses).

### **2.3 Coleta de dados e avaliação dos artigos**

O processo de seleção dos artigos foi dividido em duas etapas. Na primeira, o refinamento ocorreu pela leitura analítica dos títulos e respectivos resumos.

Em cada estudo, os dados extraídos incluíram os seguintes itens: autor e ano de publicação, desenho do estudo, tamanho da amostra, gênero e idade dos participantes, período de acompanhamento, diagnóstico de bruxismo, variáveis analisadas, configurações metodológicas e resultados.

Na segunda, foram selecionados os artigos que atenderam aos critérios de inclusão estabelecidos.

### 3. REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 Bruxismo

Disfunção temporomandibular (DTM) é um distúrbio musculoesquelético do sistema mastigatório sendo que as causas dos sintomas são, frequentemente, complexas e idiopáticas, e os problemas envolvem condições patológicas extra e intra-articulares, ou uma combinação de ambas. Os pacientes com DTM manifestam vários sintomas incluindo dor miofascial, cefaleia, ruídos articulares, trismo e até mesmo zumbido. Em áreas musculares sintomáticas, vários pontos-gatilho podem estar presentes, e a palpação geralmente inicia desconfortos irradiantes juntamente com dores em cascata em múltiplos músculos e faixas neuronais. Dependendo dos fatores contribuintes, esses sintomas podem ser transitórios ou persistentes (KIM; YUN; KIM, 2016).

O sucesso do tratamento da DTM começa por diferenciar corretamente a origem dos sintomas. Como as dores miofasciais e a limitação da abertura bucal são os sintomas mais frequentes nos distúrbios musculares mastigatórios, o direcionamento dos tratamentos para os componentes musculares da DTM pode gerar ganhos terapêuticos. Portanto, tratamentos conservadores não invasivos, como dieta pastosa, medicina comportamental, fisioterapia, aparelhos orais, farmacoterapia e injeções de toxina botulínica são relatados como terapias de primeira linha eficazes para condições patológicas extra-articulares (GUARDANARDINI *et al.*, 2008).

A relação entre bruxismo e disfunção temporomandibular vem sendo reportada na literatura devido aos prejuízos que este hábito parafuncional pode acarretar ao sistema estomatognático como um todo (KIM; YUN; KIM, 2016). O bruxismo, uma atividade parafuncional diurna ou noturna, tem sido definido como um hábito bucal que consiste no ranger rítmico involuntário ou espasmódico não funcional dos dentes, com incidência amplamente variável na literatura, cerca de 6 a 91% da população adulta, independentemente do gênero (LEE *et al.*, 2010).

O bruxismo pode ser detectado em pacientes com uma variedade de distúrbios como distonia crâniocervical, retardo mental, doença de *Huntington*, danos cerebelares e cerebrais pós-anóxicos, coma, síndrome de *Rett*, e o uso de medicamentos bloqueadores de receptores de dopamina e inibidores seletivos de recaptção de serotonina (WATTS; TAN; JANKOVIC, 1999).

Existem vários métodos empregados para diagnosticar o bruxismo. Questionários e entrevistas para sintomas são métodos clínicos e de pesquisa amplamente utilizados. Embora os dados clínicos forneçam informações valiosas sobre a atividade do bruxismo, não são suficientes para verificar as teorias etiológicas, avaliar a resposta ao tratamento e etc. Alguns outros métodos complementares devem ser usados para medir o bruxismo de forma objetiva, por exemplo, dispositivos intraorais, que são baseados na interpretação do desgaste do *splint* causado pelo bruxismo, dispositivos portáteis de eletromiografia para registro da atividade muscular mastigatória durante o sono e polissonografia, considerada “padrão-ouro” na detecção de bruxismo em laboratórios do sono (KOYANO *et al.*, 2008).

De acordo com a Associação Americana de Distúrbios do Sono, o diagnóstico de bruxismo noturno é baseado nos relatos de ranger ou apertar os dentes, e um dos seguintes sinais: desgaste dentário anormal, sons associados ao bruxismo e desconforto muscular na mandíbula. O bruxismo também pode produzir um aumento no desgaste dentário e na disfunção temporomandibular. Atrasar o tratamento, em alguns casos, pode resultar em luxação e artrite degenerativa da articulação temporomandibular (SHIM *et al.*, 2014; PEDEMONTE *et al.*, 2015). Para prevenir essas complicações, o diagnóstico precoce, bem como o tratamento adequado é de suma importância.

Independentemente da etiologia, o uso da toxina botulínica para o tratamento do bruxismo tem sido descrito. Avanços recentes mostraram que o bruxismo é causado por níveis elevados de atividade motora mediados centralmente nos músculos da mandíbula, indicando que reduções nessa atividade poderiam ser úteis. As toxinas botulínicas, proteases que bloqueiam a liberação de acetilcolina podem, em última instância, inibir a contração muscular, tornando-as aplicáveis ao bruxismo (LAVIGNE *et al.*, 2007).

## 3.2 Toxina botulínica

### 3.2.1 Aspectos históricos

O botulismo de origem alimentar foi descrito, pela primeira vez, pelo médico alemão Justinus Kerner em 1820 (ERBGUTH; NAUMANN, 1999). Acreditava que a substância tóxica em salsichas mal preparadas causava sintomas de botulismo, incluindo desordens secretoras, dolorosas e cosméticas. Foi o primeiro pesquisador a propor que a toxina pudesse ser utilizada para fins terapêuticos.

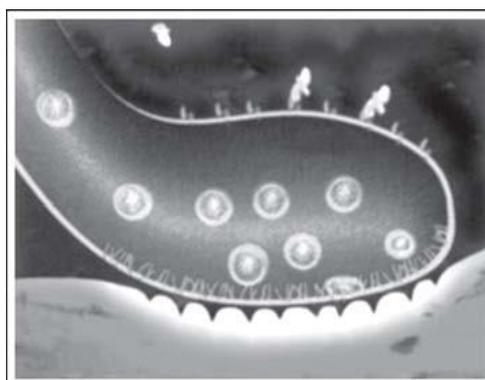
Em 1895, a bactéria responsável *Clostridium botulinum* foi isolada por Emile-Pierre van Ermengem durante um surto de intoxicação por salsicha em Ellezelles, na Bélgica (SAKAGUCHI, 1982). Embora sua ação bloqueadora na transmissão neuromuscular tenha sido descoberta por Burgen em 1924, esta foi usada pela primeira vez, terapeuticamente, no tratamento de distúrbios neuromusculares em 1979 por A.B. Scott para corrigir estrabismo, injetando a toxina nos músculos oculares externos de primatas não humanos. Com o passar do tempo, o uso da TxB se espalhou para outros campos da medicina incluindo oftalmologia, gastroenterologia, urologia, ortopedia, dermatologia, dor e aplicações estéticas, como eliminação de rugas e imperfeições (JANKOVIC, 2004; GLOGAU, 2007).

O uso da TxB foi aprovado em 1989 pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento de estrabismo, blefaroespasma e distonias em humanos com idade superior a 12 anos. Desde então, a toxina botulínica tem sido aprovada para vários estudos clínicos como a distonia cervical, linhas faciais glabellares, hiperidrose axilar, e enxaqueca crônica (CHEN, 2012). Embora não tenha sido aprovada pelo FDA para dor lombar crônica, acidente vascular cerebral, traumatismo cranioencefálico, paralisia cerebral, acalasia, bruxismo e várias distonias, a toxina botulínica está sendo utilizada *off-label* para essas condições clínicas.

### 3.2.2 Mecanismo de ação

A toxina botulínica é a exotoxina purificada da bactéria anaeróbica *Clostridium botulinum* e existe em sete sorotipos estruturalmente semelhantes, mas imunologicamente distintos, indicados com as letras A, B, C, D, E, F, e G, dos quais o mais amplamente utilizado é o tipo A. Os tipos A, B e E são os sorotipos mais associados às doenças humanas. Cada toxina consiste de uma cadeia pesada (100 kDa) e uma leve (50 kDa), ligadas ao dissulfeto e interações não covalentes (TURTON; CHADDOCK; ACHARYA, 2002).

A toxina age seletivamente no terminal nervoso periférico colinérgico, inibindo a liberação de acetilcolina. Esta, por outro lado, não ultrapassa a barreira cerebral e não inibe a liberação de acetilcolina ou de qualquer outro neurotransmissor a esse nível. A inibição da liberação de acetilcolina pela TxB ocorre em processo de múltiplas etapas. Inicialmente, a TxB liga-se aos receptores de membrana pré-sináptica do terminal nervoso motor de maneira irreversível (DRESSLER; SABERI; BARBOSA, 2005). Essa especificidade ao local de ligação garante à toxina alta seletividade para sinapses colinérgicas. Esses receptores pré-sinápticos são responsáveis pela endocitose da neurotoxina para o terminal nervoso motor (Figura 1).

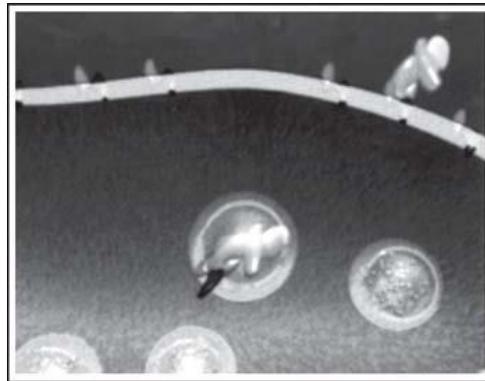


**Figura 1 – Ligação**

Fonte: Acta Fisiatr., Supl. 1, p.S7-44, 2004.

A internalização é realizada por endocitose da vesícula lisossomal, processo mediado por receptores, dependente de energia, independente de cálcio e

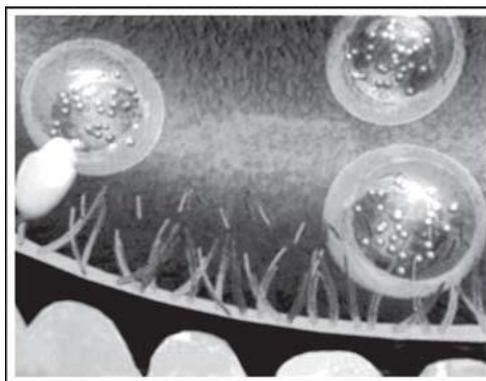
parcialmente dependente da estimulação nervosa. Esta etapa ocorre 20 min após a ligação, sendo máxima depois de 90 min (GÖSCHEL *et al.*, 1997). A ligação dissulfídica que une as cadeias pesada e leve da neurotoxina é essencial, e as duas hélices longas e paralelas na porção Hn da cadeia pesada fazem a mediação do processo de translocação por meio da membrana para que a metade tóxica, a cadeia leve, adentre o citoplasma neural onde vai agir (Figura 2). Se a ponte dissulfeto se quebrar antes da internalização, a cadeia leve não consegue entrar e há perda completa da toxicidade (LI; SINGH, 2000).



**Figura 2** – Internalização.

Fonte: Acta Fisiatr., Supl. 1, p.S7-44, 2004.

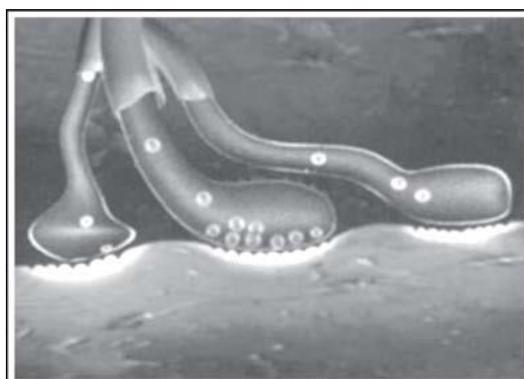
A terceira etapa consiste no bloqueio neuromuscular que ocorre intracelularmente pela atividade de metalo-endoprotease da cadeia leve, que promove a clivagem da proteína SNAP-25, uma proteína essencial para a fusão sináptica normal e crescimento do axônio, resultando no bloqueio intracelular da secreção de acetilcolina conduzindo a uma denervação química temporária, geralmente reversível, e redução da atividade neuronal (Figura 3). A propagação do potencial de ação, a despolarização do nervo terminal dos canais de sódio, potássio, e cálcio não são afetados pela toxina (DAVLETOV; BAJOHRS; BINZ, 2005).



**Figura 3** – Bloqueio neuromuscular.

Fonte: Acta Fisiatr., Supl. 1, p.S7-44, 2004.

A toxina botulínica não afeta diretamente a síntese ou o armazenamento da acetilcolina ou a condução de sinais elétricos ao longo da fibra nervosa. Existem evidências de que a desnervação química induzida pela toxina estimula o crescimento de brotamentos axonais laterais, por meio dos quais o tônus muscular é parcialmente restaurado. Com o tempo há o restabelecimento das proteínas de fusão e a involução dos brotamentos de modo que a junção neuromuscular se recupera (DRESSLER; SABERI; BARBOSA, 2005). O *Blake Widow Spider Venom* (BWSV) antagoniza a TxB-A por meio do componente ativo alfa (latrotoxina). Os aminopiridenos aumentam o cálcio intracelular, bloqueiam a voltagem dos canais de potássio e antagonizam a ação da toxina (Figura 4).



**Figura 4** – Rebrotamento e restabelecimento da junção neuromuscular.

Fonte: Acta Fisiatr., Supl. 1, p.S7-44, 2004.

### 3.2.3 Preparação e dosagem

A TxB, obtida da fermentação do *C. botulinum*, é armazenada em frascos após purificação, cristalização com sulfato de amônio, diluição com albumina de soro humano e procedimentos de liofilização. Cada frasco contém 5mg (100U) de toxina seca. Nos EUA e na Europa, a TxB-A, que é a forma terapêutica mais comumente usada, está disponível sob os nomes comerciais Botox e Dysport, respectivamente, sendo que esses produtos têm diferentes formulações, suspensões, segurança e características de eficácia (MAJID, 2010).

A unidade MU (*mouse unit*) é usada para medir a potência da TxB. Não devem ser excedidos entre 300 e 400 MU por sessão, e 400 MU por período de três meses. Para um ser humano de 70kg, aproximadamente 0,09 a 0,15mg por via intravenosa ou intramuscular, 0,70 a 0,90mg por inalação e 70 mg por via oral de toxina cristalina do tipo A pode ser letal (TAN; JANKOVIC, 2000).

A aplicação de TxB para o bruxismo foi descrita por VAN ZANDIJCKE E MARCHAU (1990) e desde então, tem sido relatada como uma terapia eficaz. Com isso, informações precisas sobre os pontos de injeção, doses da droga e estruturas anatômicas foram reformuladas em longo prazo. Existem muitas estruturas anatômicas críticas, como artérias, veias e nervo facial, na região temporal da face. As injeções de TxB, nessas áreas, envolvem a colocação da substância no músculo temporal (MT), evitando danos a qualquer um dos vasos sanguíneos adjacentes, o que é útil para reduzir a ocorrência de efeitos adversos pós-injeção.

O estudo realizado por LEE *et al.* (2017) teve como objetivo simplificar a abordagem anatômica segura e reprodutível para a injeção de TxB e gerar um mapa topográfico detalhado das estruturas anatômicas, dividindo o músculo temporal (MT) em nove compartimentos de tamanho igual. Foram avaliadas as topografias da artéria temporal superficial, veia temporal média, tendão temporal e MT. Também foram avaliadas as relações posturais entre as estruturas anatômicas anteriores no MT. Os temporais acima do arco zigomático exibiram forma quadrangular oblíqua com os cantos superiores direito e esquerdo arredondados. A distância entre as margens anterior e posterior do MT foi igual à largura do retângulo temporal e a distância entre a linha de referência e a margem do temporal superior. Os autores

referiram que os locais indicados para a injeção da TxB são os compartimentos médios anterior, posterior e superior da região temporal (coordenadas do contorno retangular).

É importante salientar que as doses recomendadas e a frequência de administração não devem ser ultrapassadas. Na ocorrência de toxicidade sistêmica resultante de injeção ou ingestão oral, o paciente deve ter acompanhamento médico durante vários dias, em ambulatório ou consultório, para observação de sinais ou sintomas de debilidade sistêmica ou paralisia muscular. Em adição, a eficácia e segurança do produto dependem do armazenamento adequado, seleção correta da dose e técnicas apropriadas de reconstituição e aplicação em decorrência da doença a ser tratada. Os profissionais que usarem a TxB-A em seus pacientes devem entender profundamente da anatomia neuromuscular, bem como estar a par de quaisquer alterações que tenham ocorrido devido a procedimentos cirúrgicos anteriores.

### **3.2.4 Efeitos colaterais e adversos**

Efeito colateral, definido pela Organização Mundial da Saúde (OMS), é "qualquer efeito não intencional de um produto que ocorre em dosagem normal, que está relacionado às propriedades farmacológicas do medicamento". A reação adversa ao medicamento é "uma resposta a um medicamento nocivo e não intencional, e ocorre em doses normalmente usadas para o tratamento, profilaxia, diagnóstico ou terapia da doença, ou para modificação da função fisiológica" (WHO, 1972).

De acordo KEEN *et al.* (1994) as possíveis complicações decorrentes da terapia com a toxina botulínica podem ser classificadas em:

- Relativas: são evitáveis ou facilmente resolvíveis (dor, hematoma, edema discreto, sintomas gripais e gastrintestinais, infecção local, sensação de perda de força);

- Raras: têm incidência baixa, porém a formação de anticorpos é um efeito altamente indesejável e requer cuidados especiais (alergia, atrofia focal, diplopia, sudoração alterada);
- Descritas: normalmente se devem a erro técnico (dose ou diluição da toxina) ou na avaliação clínica e funcional do paciente para o procedimento (ptose de pálpebra e de sobrancelhas, disfagia, alteração da expressão ou face paralisada, assimetria, alteração funcional, fraqueza muscular intensa ou generalizada).

A TxB tem efeitos colaterais locais e sistêmicos quando aplicada nas regiões da cabeça e pescoço, os quais, geralmente, se iniciam após a primeira semana e têm duração de, no máximo, 14 dias. As doses administradas têm um impacto na gravidade e duração de quaisquer efeitos adversos. Os efeitos colaterais locais são geralmente leves e transitórios incluindo dor, edema, eritema, equimose e hipoestesia (NIAMTU, 2003). Dependendo da área injetada, os efeitos adversos podem incluir olhos secos, ptose e edema da pálpebra, fraqueza muscular facial, assimetria da expressão facial durante movimentos dinâmicos, xerostomia, disfagia transitória, restrição de abertura bucal, regurgitação nasal, cefaleia, visão embaçada, infecção, fraqueza no pescoço, alterações vocais, dificuldade de mastigação e respiração, risco de aspiração, luxação recidivante da mandíbula, e lesões locais das artérias carótidas ou ramos do nervo facial (CATHER; CATHER; MENTER, 2002).

YARASKAVITC; LEONARD; HERZOG (2008) demonstraram, experimentalmente, experimental que a TxB difunde-se no músculo e penetra na fáscia após a injeção, produzindo fraqueza funcional nos músculos adjacentes. Os efeitos colaterais sistêmicos quando difundidos na circulação sanguínea podem causar fraqueza transitória, fadiga, náusea e prurido. Alterações nos reflexos cardiovasculares e na pressão arterial após aplicação local de TxB demonstram uma disseminação sistêmica do fármaco. Embora o medicamento não seja capaz de atravessar a barreira hematoencefálica devido ao tamanho molecular, experimentos com TxB-A radiomarcada sugerem que está poderia atingir o sistema nervoso central (SNC) por meio do transporte axonal retrógrado (DRESSLER; BENECKE, 2007).

Outras considerações no uso terapêutico da TxB são os efeitos de curto e longo prazo sobre os músculos e ossos adjacentes à área injetada. Em um estudo com animais, foi demonstrado que a paralisia do músculo masseter toxina botulínica pode causar perda óssea persistente na região dos molares e, particularmente, na articulação temporomandibular. Além disso, foi demonstrado que o medicamento tem efeito inibitório no desenvolvimento de mandíbulas de ratos, devido a apoptose no estágio de proliferação da zona de reserva da cartilagem condilar. Esses resultados sugerem que os profissionais devem ser cautelosos ao usar a TxB-A em crianças (KIM *et al.*, 2008).

O efeito terapêutico pode ser bloqueado por anticorpos formados contra TxB. No estudo conduzido por CRITCHFIELD (2002), 40 a 60% dos indivíduos foi estimado para desenvolver anticorpos, no entanto, apenas 2 a 5% formou anticorpos que impediram a ação da TxB na junção neuromuscular. Para minimizar a probabilidade de desenvolvimento de anticorpos, a dose efetiva não deve ser excedida e os intervalos entre as aplicações não devem ser inferiores a oito semanas.

De acordo com dados relatados pela FDA nos últimos 13 anos, do total de 1437 pacientes submetidos ao tratamento com TxB, 406 apresentaram efeitos adversos após o uso terapêutico (dose média 100U) incluindo 28 óbitos, e 1031 após procedimento estético (dose média 25U).<sup>67</sup> Disfagia e dor local leve são efeitos colaterais e adversos observados após aplicação de TxB no tratamento do bruxismo (COTÉ *et al.*, 2005). Contraindicações relacionadas a TxB são gravidez e amamentação; doenças neuromusculares pré-existentes, como miastenia gravis, esclerose lateral amiotrófica e miopatias, e interações medicamentosas (antibióticos aminoglicosídeos, quinidina, bloqueadores dos canais de cálcio, sulfato de magnésio e polimixina) (MAJID, 2010).

## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Toxina botulínica no manejo do bruxismo

Embora a toxina botulínica seja amplamente utilizada nas áreas de cabeça e pescoço para uma variedade de distúrbios, há um número limitado de estudos sobre a aplicação em pacientes com bruxismo. Nesta revisão de literatura, foram selecionados dez artigos que contemplaram o tema (Tabela 1).

**Tabela 1** - Características dos estudos sobre o uso de TxB-A no tratamento do bruxismo.

Autor(es)/ano	Amostra	Músculo injetado	Toxina	Resultados
Guarda-Nardini et al., 2008	20	Masseter e temporal	TxB-A	Redução da dor após seis meses
Lee et al., 2010	12	Masseter e temporal bilaterais	TxB-A	Redução dos sintomas subjetivos
Alonso-Navarro et al., 2011	19	Masseter e temporal	TxB-A	Melhoria dos sintomas
Redaelli, 2011	120	Masseter	TxB-A	Melhoria da dor Ausência de efeitos colaterais
Shim et al., 2014	24	Masseter e temporal bilaterais	TxB-A	A injeção de TxB-A não reduziu a frequência, o número de eventos ou a duração dos episódios de AMMR em ambos os grupos. A TxB-A diminuiu a amplitude do pico de explosão da EMG nos músculos injetados.
Connelly et al., 2016	71	Masseter e temporal	Botox®	Melhora significativa do distúrbio
Kim et al., 2016	21	Masseteres e temporais	TxB-A	A alívio da dor e melhora das funções mastigatórias
Al-Wayli, 2017	50	Masseter bilateral	TxB-A	Diminuição dos eventos de bruxismo
Asutay et al., 2017	25	Masseter bilateral	TxB-A	Melhora da dor
Jadhao et al., 2017	24	Masseter bilateral	TxB-A	Melhora da dor miofascial

GUARDA & NARDINI *et al.* (2008) investigaram a eficácia da TxB-A (Botox<sup>®</sup>) no tratamento dos sintomas da dor miofascial e na redução da hiperatividade muscular em 20 pacientes (dez do gênero masculino e dez do feminino, faixa etária entre 25 e 45 anos) com diagnóstico de bruxismo. Parâmetros clínicos objetivos e subjetivos (dor em repouso e durante a mastigação, eficiência mastigatória, máxima abertura da boca, movimentos protrusivos e laterotróficos, limitação funcional durante os movimentos habituais da mandíbula, e eficácia subjetiva do tratamento) foram avaliados no momento basal e em uma semana, um mês e seis meses de acompanhamento. A análise descritiva mostrou que as melhorias nas variáveis objetiva (amplitude dos movimentos mandibulares) e subjetiva (dor em repouso e durante a mastigação) foram maiores nos pacientes tratados com TxB-A em comparação ao grupo placebo. Os resultados do presente estudo atestaram a eficácia da toxina botulínica tipo A na redução dos sintomas da dor miofascial em pacientes com bruxismo.

LEE *et al.* (2010) avaliaram, por meio de ensaio clínico randomizado duplo-cego, o efeito da TxB-A no bruxismo noturno. Foram selecionados 12 pacientes, distribuídos em dois grupos: G1, injeção de TxB-A no músculo masseter (bilateral), e G2, solução salina. A atividade eletromiográfica foi registrada nos músculos masseter e temporal antes, e quatro, oito e 12 semanas após a injeção, e usada para calcular os eventos de bruxismo. Os eventos de bruxismo no músculo masseter diminuíram significativamente em G1. Entretanto, no músculo temporal, não foram observadas diferenças entre os grupos. Os sintomas subjetivos de bruxismo reduziram em ambos os grupos. A TxB-A foi considerada um método eficaz no tratamento do bruxismo noturno.

ALONSO-NAVARRO *et al.* (2011) apresentaram os resultados, em longo prazo, do tratamento do bruxismo com toxina botulínica tipo A. A amostra constou de 19 pacientes tratados periodicamente com infiltrações de TxB-A nos músculos temporal e masseter, utilizando doses iniciais de 25UI por músculo, durante períodos de acompanhamento de cinco meses a 11 anos. As doses foram ajustadas ao longo do seguimento de acordo com o grau de resposta observado. A dose final variou de 25 a 40UI por músculo e a duração dos efeitos variou de 13 a 26 semanas. A toxina botulínica tipo A foi considerada uma terapia segura e eficaz para pacientes com bruxismo severo.

REDAELLI (2011) avaliou os benefícios, resultados e efeitos colaterais do uso de toxina botulínica A no tratamento de 120 pacientes com bruxismo. Todos foram tratados com TxB-A no músculo masseter com doses padronizadas e locais de injeção. Um exame de acompanhamento foi feito 15 dias após o procedimento, e todos os pacientes responderam a um breve questionário de satisfação. Vinte e três pacientes receberam doses adicionais da toxina devido aos resultados insuficientes. Todos os pacientes declararam uma melhora boa/muito boa nos sintomas. Nenhum efeito colateral significativo foi observado. A toxina botulínica tipo A é um método simples de tratamento do bruxismo, sem efeitos colaterais e com aceitação pelos pacientes.

SHIM *et al.* (2014) investigaram os efeitos da TxB-A nos episódios motores da mandíbula durante o sono em pacientes com ou sem dor orofacial que não responderam ao o tratamento com *splint* oral. Foram selecionados 20 pacientes dos quais 10 receberam 25U da toxina em ambos os músculos masseteres (G1), e os demais indivíduos, nos músculos masseter e temporal (G2). Gravações da polissonografia basal foram realizadas antes e após quatro semanas após a injeção. A atividade muscular mastigatória rítmica (AMMR) e a função orofacial foram classificadas e analisadas por vários parâmetros (frequência e duração dos episódios). A amplitude do pico de atividade eletromiográfica nos dois músculos também foi mensurada. A injeção de TxB-A não reduziu a frequência do número de explosões ou a duração dos episódios da AMMR nos dois grupos. Quatro semanas após a injeção, 18 indivíduos relataram redução da rigidez matinal da mandíbula. Uma única injeção da toxina é uma estratégia eficaz para controlar o bruxismo noturno por pelo menos um mês.

CONNELLY *et al.* (2016) analisaram os resultados clínicos após o uso de injeções de toxina botulínica (onabotulinumtoxina, Botox®) para aliviar os sintomas de distúrbios temporomandibulares crônicos (DTMs). Setenta e um pacientes com diagnósticos de DTM associada com ou não ao bruxismo, e refratários ao tratamento convencional (aparelhos orais, fisioterapia) receberam injeções de Botox® nos músculos temporal e masseter. As respostas subjetivas foram categorizadas como "benéficas" ou "não benéficas", como os resultados relatados pelo paciente com base na redução subjetiva da dor e/ou melhora na função. Cinquenta e cinco pacientes (77%) relataram efeitos benéficos com a toxina. Indivíduos com

diagnóstico concomitante de bruxismo relataram melhora significativa em relação aos pacientes sem bruxismo (87% vs. 67%). Indivíduos com comorbidades psiquiátricas relacionadas ao estresse e bruxismo tiveram um benefício significativamente maior do que aqueles com estresse isolado. Os pacientes relataram uma melhora menor se o tempo entre a injeção inicial de Botox e o acompanhamento fosse inferior a uma média de cinco semanas, em comparação com acompanhamento de 5-10 semanas. O subgrupo diagnóstico de DTM e o intervalo de tempo pós-injeção são importantes preditores de desfechos benéficos relatados pelos pacientes.

KIM; YUN; KIM (2016) avaliaram o efeito da toxina botulínica tipo A no tratamento da disfunção temporomandibular (DTM) utilizando os Critérios de Diagnóstico para Pesquisa em Disfunções Temporomandibulares (CDP/DTM). Um total de 21 pacientes com DTM foi recrutado para ser tratado com injeções de TxB-A nos músculos masseter bilateral e temporais. Para cada paciente, a coleta de dados diagnósticos foi realizada de acordo com os CDP/DTM. Foram avaliados os seguintes parâmetros: característica de intensidade da dor, pontos de incapacidade, índice de depressão e grau de sintomas físicos inespecíficos. Os resultados mostraram que 85,7% apresentou hábitos orais parafuncionais, como bruxismo ou apertamento. Considerando-se os resultados pré e pós-tratamento, e as variáveis avaliada, foram observadas diferenças significativas após a terapia com TxB-A. A maioria dos pacientes referiu diminuição das manifestações clínicas da DTM, incluindo alívio da dor e melhora das funções mastigatórias após o tratamento.

AL-WAYLI (2017) investigou, por meio de ensaio clínico randomizado, a eficácia da TxB-A no tratamento da dor associada ao bruxismo noturno. Foram selecionados 50 pacientes distribuídos, igualmente, em dois grupos de acordo com o tratamento utilizado: G1, aplicação de TxB-A em ambos os masseteres, e G2, métodos convencionais (explicação detalhada da natureza do distúrbio, placas oclusais e medidas farmacológicas). Os pacientes foram avaliados na 3ª semana, 2º e 6º mês, e um ano após a injeção e, então, usados para calcular os eventos do bruxismo. Os sintomas foram investigados usando questionários. A média do escore de dor devido a eventos de bruxismo no músculo masseter diminuiu significativamente em G1. Em G2, o escore médio de dor não apresentou melhora com o decorrer do tempo.

ASUTAY *et al.* (2017) avaliaram o potencial de desempenho da TxB-A no bruxismo noturno. Realizaram um estudo retrospectivo composto por 25 pacientes do gênero feminino, com idades entre 23 e 55 anos (média de  $35,84 \pm 8,41$  anos). Todos os pacientes receberam uma única injeção nos masseteres direito e esquerdo. A avaliação foi feita pelos valores da Escala Visual Analógica (EVA), duração da queixa, início do efeito e tempo de eficácia. A TxB-A produziu melhorias significativas nos escores de dor. Apenas dois eventos adversos (8%) foram registrados. O fármaco foi considerado eficaz no tratamento do bruxismo noturno.

JADHAO *et al.* (2017) determinaram o efeito da toxina botulínica tipo A no tratamento da dor miofascial e nas características da força oclusal dos músculos mastigatórios. Vinte e quatro pacientes diagnosticados com bruxismo foram, aleatoriamente, distribuídos em três grupos ( $n=8$ , de acordo com o tratamento utilizado: G1, injeção intramuscular bilateral de TxB-A; G2 (placebo), solução salina, e G3 (controle), ausência de injeção). Os parâmetros clínicos avaliados foram dor em repouso e durante a mastigação, e a distribuição da força oclusal. Todos os três grupos foram avaliados no momento basal e em uma semana, três e seis meses de acompanhamento. A dor em repouso e na mastigação diminuiu no grupo TxB-A, permanecendo constante em G2 e G3 (placebo e controle, respectivamente). Foi observada diferença estatisticamente significativa na força oclusal máxima em G1 em comparação aos demais grupos. Os resultados do presente estudo suportaram a eficácia da TxB-A em reduzir os sintomas de dor miofascial em pacientes com bruxismo.

Nas últimas décadas, a toxina botulínica foi progressivamente introduzida em vários campos da Medicina como uma opção de tratamento para muitas condições, tais como distúrbios do movimento e hipersecretórios, espasticidade, e procedimentos estéticos (DRESSLER; SABERI; BARBOSA, 2005). Atualmente, o uso da TxB em desordens temporomandibulares tem sido extensivamente estudado. No entanto, sobre o bruxismo, a literatura tem mostrado resultados inconclusivos acerca dos efeitos terapêuticos, como a influência na intensidade das contrações musculares e no alívio da dor (LAVIGNE *et al.*, 2007).

A aplicação de toxina botulínica é um tratamento *off-label* em Odontologia, pois suas indicações para essa área não estão incluídas em nenhuma

ficha de informações sobre medicamentos. A falta de protocolos clínicos, padronização da dosagem e diferentes diluições das preparações entre as diversas marcas comerciais podem contribuir para explicar o conhecimento incompleto sobre o tema. Esses fatores levaram a uma ampla variabilidade nos protocolos adotados nos diferentes estudos (LEE *et al.*, 2010; REDAELLI, 2011; SHIM *et al.*, 2014), com variação de 8 a 100U para músculos masseter e de 0 a 25U para os temporais. Essa diferença na dose é devido aos músculos masseteres serem mais volumosos em comparação aos temporais, e requererem mais unidades da toxina para alcançar o relaxamento (DRESSLER; SABERI; BARBOSA, 2005).

Quanto à eficácia da TxB-A na dor miofascial ou na rigidez mandibular de pacientes com bruxismo, os ensaios clínicos randomizados apresentaram resultados contraditórios. De acordo com GUARDA-NARDINI *et al.* (2008), a dor durante a mastigação foi reduzida após seis meses, quando pacientes com bruxismo receberam injeção de TxB-A em comparação ao grupo placebo Shim *et al.* (2014) também relataram redução da rigidez da mandíbula após aplicação de TxB-A nos músculos masseter e temporal. Da mesma forma, ALONSO-NAVARRO *et al.* (2011), REDAELLI (2011), KIM *et al.* (2016), ASUTAY *et al.* (2017) e JADHAO *et al.* (2017) observaram diminuição significativa da dor miofascial após tratamento com a toxina. Em contrapartida, LEE *et al.* (2010) não relataram diferenças nos sintomas subjetivos entre pacientes com bruxismo que receberam injeção de TxB-A e o grupo placebo, uma vez que ambos os grupos apresentaram diminuição da dor após a aplicação. Esses resultados controversos podem ser explicados por diferenças metodológicas na avaliação subjetiva e pela possível presença de outras causas para a dor subjetiva, além do bruxismo.

Apenas dois estudos avaliaram a eficácia da TxB-A em eventos de bruxismo noturno (BN) e variáveis do sono, por meio de avaliação subjetiva. LEE *et al.* (2010) avaliaram a atividade EMG dos músculos da mandíbula após injeção de TxB-A, não tendo sido observadas diferenças significativas entre os grupos toxina e placebo para o número de eventos de bruxismo ao longo do período de acompanhamento de 12 semanas. Do ponto de vista metodológico, uma avaliação da atividade EMG sem gravações de áudio e vídeo não é ideal para discriminar episódios de BN de outras atividades orofaciais, como deglutição e mioclonia.

No entanto, deve-se observar que esses resultados estão em concordância com os apresentados por SHIM *et al.* (2014), que usaram rastreamentos da polissonografia para avaliar o BN, antes e após quatro semanas da aplicação da toxina nos músculos masseter e/ou temporal. Não foram evidenciadas diferenças entre os grupos em relação aos eventos de bruxismo e as variáveis do sono. Neste contexto, a TxB-A tem efeito apenas sobre a avaliação subjetiva, como a redução autorreferida da rigidez matinal e da dor, entretanto, os dados disponíveis não confirmam sua eficácia na redução do número de eventos do BN.

O fato da injeção de toxina botulínica não ter reduzido significativamente os episódios da atividade repetitiva do músculo mastigatório (ARMM) pode ser explicado com a fisiologia do BN. Esses eventos estão sob a influência do sistema ascendente do tronco encefálico que contribui para o aumento da atividade em redes neuronais cardíacas motoras e autonômicas. No bruxismo noturno, inicialmente, existe um aumento da atividade cardíaca simpática em torno de 4 min antes da ARMM. Então, há um aumento na frequência da atividade eletroencefalográfica 4s antes da ARMM, seguido por uma taquicardia iniciando 1s antes, com um aumento na atividade muscular 0,8s antes da ARMM. Finalmente, os episódios ocorrem nos músculos masseteres, com ou sem sons de ranger de dentes (LAVIGNE *et al.*, 2007).

## 5. CONCLUSÃO

Dentro das limitações desta revisão bibliográfica, a toxina botulínica representa uma possível opção de manejo para as consequências do bruxismo, minimizando os sintomas e reduzindo a intensidade das contrações da atividade repetitiva do músculo mastigatório.

Entretanto, estudos são necessários para refinar o conhecimento disponível sobre o tema, especialmente no que se refere à diferença entre os verdadeiros efeitos sobre os episódios de bruxismo e os efeitos nas possíveis consequências do distúrbio, como a dor na musculatura mandibular.

Para este fim, estudos clínicos randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo e de longo prazo, com diagnóstico preciso de bruxismo e avaliações objetivas são fortemente recomendados.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALONSO-NAVARRO, H.; *et al.* Treatment of severe bruxism with botulinum toxin type A. **Rev. Neurol.**, v. 53, n. 2, p. 73-76, 2011.

AL-WAYLI, H. Treatment of chronic pain associated with nocturnal bruxism with botulinum toxin. A prospective and randomized clinical study. **J. Clin. Exp. Dent.**, v. 9, n. 1, p. e112-e117, 2017.

ASUTAY, F.; *et al.* The evaluation of the clinical effects of botulinum toxin on nocturnal bruxism. **Pain Res. Manag.**, v. 2017, p. 6264146, 2017.

CATHER J. C.; CATHER, J. C.; MENTER, A. Update on botulinum toxin for facial aesthetics. **Dermatol. Clin.**, v. 20, n. 4, p. 749-761, 2002.

CHEN, S. Clinical uses of botulinum neurotoxins: current indications, limitations and future developments. **Toxins (Basel)**, v. 4, n. 10, p. 913-939, 2012.

CONNELLY, S. T.; *et al.* Clinical outcomes of Botox injections for chronic temporomandibular disorders: do we understand how Botox works on muscle, pain, and the brain? **Int. J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 46, n. 3, p. 322-327, 2016.

COTÉ, T. R.; *et al.* Botulinum toxin type A injections: adverse events reported to the US Food and Drug Administration in therapeutic and cosmetic cases. **J. Am. Acad. Dermatol.**, v. 53, n. 3, p. 407-415, 2005.

CRITCHFIELD, J. Considering the immune response to botulinum toxin. **Clin. J. Pain**, v. 18, n. 6, p. 133-141, 2002.

DAVLETOV, B.; BAJOHRS, M.; BINZ, T. Beyond BOTOX: advantages and limitations of individual botulinum neurotoxins. **Trends Neurosci.**, v. 28, n. 8, p. 446-452, 2005.

DRESSLER, D.; SABERI, F. A.; BARBOSA, E. R. Botulinum toxin: mechanisms of action. **Arq. Neuropsiquiatr.**, v. 63, n. 1, p. 180-185, 2005.

DRESSLER, D.; BENECKE, R. Pharmacology of therapeutic botulinum toxin preparations. **Disabil, Rehabil.**, v. 29, n. 23, p. 1761-1768, 2007.

ERBGUTH, F. J.; NAUMANN, M. Historical aspects of botulinum toxin: Justinus Kerner (1786-1862) and the "sausage poison". **Neurology**, v. 53, n. 8, p. 1850-1853, 1999.

GLOGAU, R. G. Topically applied botulinum toxin type a for the treatment of primary axillary hyperhidrosis: results of a randomized, blinded, vehicle-controlled study. **Dermatol. Surg.**, v. 33, n. 1, p. 76-80, 2007.

GÖSCHEL, H.; *et al.* Botulinum A toxin therapy: neutralizing and nonneutralizing antibodies - therapeutic consequences. **Exp. Neurol.**, v. 147, n. 1, p. 96-102, 1997.

GUARDA-NARDINI, L.; *et al.* Efficacy of botulinum toxin in treating myofascial pain in bruxers: a controlled placebo pilot study. **Cranio**, v. 26, n. 2, p. 126-135, 2008.

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

JANKOVIC, J. Botulinum toxin in clinical practice. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, v. 75, n. 7, p. 951-957, 2004.

KEEN, M.; *et al.* Botulinum toxin A for hyperkinetic facial lines: results of double-blind, placebo controlled study. **Plast. Reconstr. Surg.**, v. 94, n. 1, p. 94-99, 1994.

KIM, H. S.; YUN, P. Y.; KIM, Y. K. A clinical evaluation of botulinum toxin-A injections in the temporomandibular disorder treatment. **Maxillofac. Plast. Reconstr. Surg.**, v. 38, n. 1, p. 5, 2016.

KIM, J. Y.; *et al.* Growth effects of botulinum toxin type A injected into masseter muscle on a developing rat mandible. **Oral Dis.**, v. 14, n. 7, p. 626-632, 2008.

KOYANO, K.; *et al.* Assessment of bruxism in the clinic. **J. Oral Rehabil.**, v. 35, n. 7, p. 495-508, 2008.

LAVIGNE, G. J.; *et al.* Genesis of sleep bruxism: motor and autonomic-cardiac interactions. **Arch. Oral Biol.**, v. 52, n. 4, p. 381-384, 2007.

LEE, S. J.; *et al.* Effect of botulinum toxin injection on nocturnal bruxism: a randomized controlled trial. **Am. J. Phys. Med. Rehabil.**, v. 89, n. 1, p. 16-23, 2010.

LEE, W. K.; *et al.* Anatomical recommendations for safe botulinum toxin injection into temporalis muscle: a simplified reproducible approach. **Surg. Radiol. Anat.**, v. 39, n. 3, p. 263-269, 2017.

LEVY, N. S.; LOWENTHAL, D. T. Application of botulinum toxin to clinical therapy: advances and cautions. **Am. J. Ther.**, v. 19, n. 4, p. 281-286, 2012.

LI, L.; SINGH, B. R. Spectroscopic analysis of pH-induced changes in the molecular features of type A botulinum neurotoxin light chain. **Biochemistry**, v. 39, n. 21, p. 6466-6474, 2000.

LOBBEZOO, F.; *et al.* Bruxism defined and graded: an international consensus. **J. Oral Rehabil.**, v. 40, n. 1, p. 2-4, 2013.

MAJID, O. W. Clinical use of botulinum toxins in oral and maxillofacial surgery. **Int. J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 39, n. 3, p. 197-207, 2010.

MALULY, M.; *et al.* Polysomnographic study of the prevalence of sleep bruxism in a population sample. **J. Dent. Res.**, v. 92, n. 7, p. 97S-103S, 2013.

MANFREDINI, D.; *et al.* Epidemiology of bruxism in adults: a systematic review of the literature. **J. Orofac. Pain**, v. 27, n. 2, p. 99-110, 2013.

NIAMTU, J 3rd<sup>1</sup>. Botulinum toxin A: a review of 1,085 oral and maxillofacial patient treatments. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 61, n.3, p. 317-324, 2003.

PEDEMONTE, C.; *et al.* Use of onabotulinumtoxinA in post-traumatic oromandibular dystonia. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 73, n. 1, p. 152-157, 2015.

REDAELLI, A. Botulinum toxin A in bruxers. One year experience. **Saudi Med. J.**, v. 32, n. 2, p. 156-158, 2011.

SAKAGUCHI, G. Clostridium botulinum toxins. **Pharmacol. Ther.**, v. 19, n. 2, p. 165-194, 1982.

SHIM, Y. J.; *et al.* Effects of botulinum toxin on jaw motor events during sleep in sleep bruxism patients: a polysomnographic evaluation. **J. Clin. Sleep Med.**, v. 10, n. 3, p. 291-298, 2014.

SIERWALD, I.; *et al.* Association of temporomandibular disorder pain with awake and sleep bruxism in adults. **J. Orofac. Orthop.**, v. 76, n. 4, p. 305-317, 2015.

TAN, E. K.; JANKOVIC, J. Treating severe bruxism with botulinum toxin. **J. Am. Dent. Assoc.**, v. 131, n. 2, p. 211-216, 2000.

TURTON, K.; CHADDOCK, J. A.; ACHARYA, K. R. Botulinum and tetanus neurotoxins: structure, function and therapeutic utility. **Trends Biochem. Sci.**, v. 27, n. 11, p. 552-588, 2002.

VAN ZANDIJCKE, M.; MARCHAU, M. M. Treatment of bruxism with botulinum toxin injections. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, v. 53, n. 6, p. 530, 1990.

WATTS, M. W.; TAN, E. K.; JANKOVIC, J. Bruxism and cranial-cervical dystonia: is there a relationship? **Cranio**, v. 17, n. 3, p. 196-201, 1999.

WENZEL, R. G. Pharmacology of botulinum neurotoxin serotype A. **Am. J. Health Syst. Pharm.**, v. 61, 22 Suppl 6, p. S5-10, 2004.

WHO. International drug monitoring: the role of national centers. Report of a WHO meeting. **World Health Organ Tech. Rep. Ser.**, v. 498, p. 1-25, 1972.

YARASKAVITCH, M.; LEONARD, T.; HERZOG, W. Botox produces functional weakness in non-injected muscles adjacent to the target muscle. **J. Biomech.**, v. 41, n. 4, p. 897-902, 2008.