

Yoram Edery

Toxina Botulínica: Eficácia e Segurança no tratamento do Bruxismo – revisão narrativa

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências de Saúde

Porto, 2021

Yoram Edery

Toxina Botulínica: Eficácia e Segurança no tratamento do Bruxismo - revisão narrativa

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências de Saúde

Porto, 2021

Yoram Edery

Toxina Botulínica: Eficácia e Segurança no tratamento do Bruxismo - revisão narrativa

Orientadora: Prof. Doutora Augusta Silveira

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa

como parte dos requisitos para obtenção do grau de

Mestre em Medicina Dentária.

Yoram Edery

RESUMO

O bruxismo é definido como uma atividade orofacial anormal e repetitiva que pode ocorrer durante a vigília e/ou durante o sono. Este fenômeno clínico tem um impacto negativo sobre toda a anatomofisiologia do sistema estomatognático e a patologia afeta negativamente a qualidade de vida dos pacientes.

A presente revisão narrativa tem como objetivo analisar a importância do uso de toxina botulínica como opção terapêutica no tratamento do bruxismo.

O bruxismo afeta crianças e adultos dos dois gêneros. Epidemiologicamente, 60 a 70% da população já terá tido um episódio de bruxismo durante a vida, com uma prevalência em adultos que varia entre 8 e 31%. Tem uma magnitude clínica considerável devido à sua associação com abrasões, mobilidade dentária, restaurações fraturadas, mialgias, artralguas, hipertrofia muscular e disfunções temporomandibulares.

O bruxismo é uma patologia com várias propostas terapêuticas, sendo das mais conhecidas e aplicadas: a utilização de goteiras oclusais. A utilização da toxina botulínica tem sido apresentada como uma válida proposta de tratamento do bruxismo e outras patologias musculares, tendo a vantagem de não requerer a colaboração do paciente e podendo ser administrada, mesmo com ausência de consciência ou na presença de perturbações psiquiátricas.

A toxina botulínica tem um efeito reversível e deve ser administrada periodicamente para maximizar a sua eficácia. Considerar o desenvolvimento de resistência à toxina botulínica é importante. Perceber concretamente os riscos e os benefícios do seu uso é determinante para aproveitar todo o potencial da toxina botulínica nesta temática.

Palavras-chave: Anatomia, articulação temporomandibular, bruxismo, toxina botulínica.

ABSTRACT

Bruxism is defined as an abnormal and repetitive orofacial activity that can occur during wakefulness and/or during sleep. This clinical phenomenon has a negative impact on the entire anatomophysiology of the stomatognathic system and the pathology negatively affects the quality of life of patients.

This narrative review aims to analyze the importance of using botulinum toxin as a therapeutic option in the treatment of bruxism.

Bruxism affects children and adults of both genders. Epidemiologically, 60 to 70% of the population will have had an episode of bruxism during their lifetime, with a prevalence in adults ranging between 8 and 31%. It has a considerable clinical magnitude due to its association with abrasions, tooth mobility, fractured restorations, myalgias, arthralgias, muscle hypertrophy and temporomandibular disorders.

Bruxism is a pathology with several therapeutic proposals, being the best known and most applied: the use of occlusal gutters. The use of botulinum toxin has been presented as a valid proposal for the treatment of bruxism and other muscle pathologies, having the advantage of not requiring patient cooperation and can be administered, even in the absence of awareness or in the presence of psychiatric disorders.

Botulinum toxin has a reversible effect and must be administered periodically to maximize its effectiveness. Considering the development of resistance to botulinum toxin is important. Concretely realizing the risks and benefits of its use is crucial to take advantage of the full potential of botulinum toxin in this area.

Keywords: Anatomy, botulinum toxin, bruxism, temporomandibular joint.

DEDICATÓRIAS

Dedico este trabalho aos meus pais, Anne e Raphael Edery, com todo o meu amor e gratidão, porque sem eles nada disto teria sido possível, por todos os esforços que fizeram por mim ao longo da minha vida e que, apesar da distância, sempre estiveram ao meu lado e me ajudaram a encerrar este capítulo muito importante da minha vida.

Dedico também este trabalho ao meu irmão mais velho Nathaniel Edery, que sempre foi um exemplo para mim e que me orientou nestes estudos médicos, estou-lhe muito grato.

Finalmente, dedico este trabalho ao meu avô Léon Malka, que me ensinou rigor e amor ao trabalho, e que sempre me deu bons conselhos ao longo da minha vida. Dou-lhe todo o meu amor e gratidão.

AGRADECIMENTOS

Antes de mais, gostaria de agradecer às minhas supervisoras de tese, Professora Doutora Augusta Silveira e Professora Doutora Teresa Sequeira, pela confiança que depositou em mim ao concordar em supervisionar este trabalho, pelos seus conselhos judiciosos e por todas as horas que dedicou à direção desta revisão narrativa. Gostaria também de lhe dizer o quanto apreciei a sua grande disponibilidade e a sua rapidez no exame dos documentos que lhe enviei. Finalmente, fui extremamente sensível às vossas qualidades humanas de escuta e compreensão ao longo deste trabalho.

Gostaria também de agradecer a todo o pessoal docente da Universidade Fernando Pessoa. Especialmente o Reitor da Universidade, que soube ouvir e que faz tudo o que está ao seu alcance para nos dar a melhor formação possível.

Gostaria de agradecer sinceramente a todos os professores, oradores e a todas as pessoas que, através das suas palavras, escritos, conselhos e críticas, guiaram as minhas reflexões e concordaram em encontrar-se comigo e responder às minhas perguntas.

Aos meus pais, Anne e Raphael Edery, pelo seu constante apoio e encorajamento. Sempre me ensinaram a seguir os meus sonhos e a nunca desistir. Eles acompanharam-me e guiaram-me no meu sonho de me tornar um dentista.

Agradeço aos meus irmãos, Nathaniel e Yoel, e à minha irmã, Eden, pelo seu afeto, amor e apoio incondicional, que foram um grande conforto para mim.

Gostaria também de ter um pensamento especial para os meus amigos, especialmente o meu melhor amigo desde sempre e o meu parceiro nestes estudos, Raphael Nathan Saadoun que sempre me apoiou. Acompanhou-me e encorajou-me ao longo destes anos de estudo.

ÍNDICE

RESUMO	V
ABSTRACT	VI
DEDICATÓRIAS	VII
AGRADECIMENTOS.....	VIII
ÍNDICE DE FIGURAS.....	XI
ÍNDICE DE TABELAS	XII
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	XIII
I. INTRODUÇÃO.....	1
1. Materiais e métodos	2
II. DESENVOLVIMENTO.....	3
1. Bruxismo	3
i. Definição e Epidemiologia	3
ii. Etiologia	4
iii. Características e classificação.....	4
iv. Sinais e sintomas	5
v. Tratamentos disponíveis	5
2. Toxina botulínica	6
i. Definição e Perspetiva histórica.....	6
ii. Mecanismo de ação.....	7
a. Ação miorelaxante.....	7
b. Atrofia muscular.....	8
c. Ação limitada no tempo	8
iii. Indicações terapêuticas em Medicina Dentária.....	9
iv. Contraindicações	9

v. Complicações	10
3. Tratamento do bruxismo com toxina botulínica	10
i. Dosagem terapêutica e aplicação	10
ii. Áreas de tratamento.....	10
a. Musculo masséter	11
b. Músculo temporal.....	11
iii. Eficácia e segurança	11
III. DISCUSSÃO	12
IV. CONCLUSÃO.....	16
BIBLIOGRAFIA	17
ANEXOS	22

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Clostridium botulinum	22
Figura 2 – Perímetro de segurança do masséter. Adaptado de González <i>et alii.</i> , 2012.	23

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 – Denominações comerciais da toxina botulínica.....	22
Tabela 2 – Dosagem terapêutica e aplicação	22

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA	<i>Analysis Of Variance</i>
ATM	Articulação Temporomandibular
BdS	Bruxismo do Sono
BP	Bruxismo Primário
BS	Bruxismo Secundário
BTX-A	Toxina Botulínica Tipo A
BTX-B	Toxina Botulínica Tipo B
BV	Bruxismo da Vigília
cd L	<i>N-terminal Light (L) chain</i>
cd H	<i>C-Terminal Heavy (H) chain</i>
cd Hc	<i>C-Terminal Heavy-Chain Domain</i>
cd Hn	<i>N-Terminal Heavy-Chain Domain</i>
DTM	Disfunção Temporomandibular
EMG	Electromiografia
ENV	Escala Numérica Verbal
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
Hcc	<i>Heavy-chain C-terminal (HC) domain</i>
Hcn	<i>Heavy-chain N-terminal (HN) domain</i>

ICSD	Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono
kDa	Quilo Dalton
RCTs	Extensor Carpi Radialis
SNAP-25	<i>Synaptosomal-Associated Protein, 25kDa</i>
SNARE	<i>Soluble-N Ethylmaleimide, Sensitive Factor Attachment Protein Receptor</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
sub-cdH	<i>Subdomain of C-Terminal Heavy (H) chain</i>
TB	Toxina Botulínica
U	Unidades
VAS	Escala Visual Analógica para Dor (<i>Visual Analog Scale for Pain</i>)
Zn	Zinco

I. INTRODUÇÃO

O bruxismo corresponde a uma atividade repetitiva dos músculos mastigatórios que se caracteriza pelo aperto ou ranger dos dentes. Pode ter duas manifestações distintas: bruxismo do sono (BdS) ou bruxismo da vigília (BV). O bruxismo é generalizado na população, com uma prevalência em adultos que varia entre 8 e 31%, e atingiu hoje uma magnitude clínica considerável devido à sua associação com abrasões e mobilidade dentária, restaurações fraturadas, mialgias, artralgias, hipertrofia muscular, disfunções temporomandibulares (DTM), entre outros. Embora vários fatores etiológicos tenham sido propostos ao longo dos anos, tais como stress emocional, perturbações neurológicas, interferência oclusal ou certos medicamentos, a etiologia e fisiopatologia do bruxismo ainda não são claros (Lobbezoo *et alii.* 2013; Lobbezoo *et alii.*, 2018).

Com a pandemia COVID-19 e os vários impactos na sociedade, tais como o isolamento, o aumento do desemprego e as mudanças na rotina, os níveis de stress e ansiedade da população geral aumentaram, bem como os casos de bruxismo. Estudos demonstraram um aumento do bruxismo e das perturbações temporomandibulares em doentes com um estado psico-emocional agravado. Assim, a prevalência de pacientes com fraturas dentárias devido ao bruxismo aumentou e tem sido observada em consultórios dentários (Dadnam, Dadnam e Al-Saffar, 2021).

O bruxismo primário (BP) pode ser tratado de várias maneiras, cada uma das quais dividida em vários grupos: tratamento comportamental, tratamento farmacológico e tratamento odontológico (Macedo *et alii.*, 2008; Ilovar *et alii.*, 2014; Carra *et alii.*, 2015). O tratamento comportamental implica o controle da qualidade do sono, da minimização dos fatores de risco ou do controle do stress e da ansiedade (Shetty *et alii.*, 2010). Pode também ser tratado com fármacos (benzodiazepinas, agentes dopaminérgicos, anticonvulsivos, relaxantes musculares e β -bloqueadores). O tratamento odontológico do BP baseia-se unicamente na utilização de talas oclusais, que tem por principal objetivo a proteção de dentes e restaurações do desgaste e das cargas (Macedo *et alii.*, 2008). O bruxismo secundário (BS) está associado a problemas neurológicos, psiquiátricos ou farmacológicos. Pode requerer tratamento hospitalar em pacientes não cooperantes (Palazón García, Sánchez e Elías, 2001). Segundo Bergmann *et alii.* (2020), uma nova abordagem ao tratamento é a utilização de uma tala dentária com um estímulo vibratório incorporado contendo um alarme auditivo. Este dispositivo permite avanços relevantes, através o uso de uma tala oclusal e de um *biofeedback* com estímulos administrados

intra-oralmente. Atualmente, a toxina *botulinum*, vulgarmente designada toxina botulínica (TB) tem provado ser muito eficaz em muitas condições médicas. De acordo com estudos recentes, as injeções de TB estão a tornar-se uma abordagem terapêutica muito comum e eficaz para aliviar a dor miofascial temporomandibular e as dores relacionadas com o bruxismo (Hosgor e Altindis, 2020). É utilizado tanto pelo seu efeito terapêutico, como estético. A TB é uma neurotoxina produzida por uma bactéria gram-positiva aeróbica designada *Clostridium botulinum*. As exotoxinas são classificadas em sete serotipos, de A a G com base nas suas propriedades imunológicas. A TB tipo A (BTX-A) é uma variante biológica capaz de inibir temporariamente a ativação do músculo esquelético, impedindo a exocitose da acetilcolina por desativação dos canais de cálcio nas terminações nervosas (Abraham *et alii.*, 2014). Nos últimos anos, a utilização da TB aumentou significativamente a fim de controlar a atividade do bruxismo.

O objetivo deste trabalho é analisar a eficácia do uso da TB como auxiliar no tratamento do bruxismo. Pretende-se discutir a sua segurança, a sua aplicação e o seu mecanismo de ação, e demonstrar evidência científica nesta temática em Medicina dentária.

1. Materiais e métodos

Realizou-se uma revisão narrativa da literatura apropriada à atualização do conhecimento nesta temática, evidenciando as perspetivas científicas mais recentes. Procedeu-se ao levantamento de artigos nas bases de dados *PubMed*, *B-on*, *Elsevier*, *Science Direct*, considerando os últimos 5 anos de publicação (2015 a 2020). Os termos de indexação utilizados foram “Bruxismo”, “Toxina Botulínica”, “Articulação Temporomandibular” e “Anatomia” e os termos equivalentes em língua inglesa. Os critérios utilizados para inclusão das publicações foram (a) presença dos descritores utilizados na busca no título ou resumo; (b) artigos publicados em língua portuguesa, francesa, espanhola ou inglesa, (c) artigos de acesso livre, (d) dissertações e teses. Os critérios de exclusão foram (a) duplicidade de artigos; (b) artigos cujo conteúdo integral não atendiam ao tema proposto; (c) artigos com textos não disponibilizados completamente. A partir daí, prosseguiu-se com a análise da fundamentação teórica dos estudos. Por fim, realizou-se a apreciação da metodologia aplicada, resultados obtidos e discussão. Para analisar a produção científica identificada, não se utilizaram técnicas qualitativas e/ou quantitativas específicas de tratamento de dados, tendo sido feita a análise de cada um dos textos individualmente. Assim sendo, realizou-se esta revisão selecionando 81 artigos. Destes artigos da revisão, 39 referências anteriores a 2015 e/ou indexados em outras

bases de dados foram utilizadas pela pertinência considerada no alinhamento do texto ou pela sua importância na contextualização histórica. Com base nas limitações apontadas nos estudos revistos e nas perspectivas futuras fornecidas pelos autores, foram identificadas questões ainda sem resposta, que conduziram a perspectivas para investigação futura.

II. DESENVOLVIMENTO

1. Bruxismo

i. Definição e Epidemiologia

Em 2013, chegou-se a um consenso para definir o bruxismo como atividade repetitiva dos músculos da mastigação que se caracteriza por cerrar ou ranger os dentes e/ou empurrar ou inclinar a mandíbula (Lobbezoo *et alii.*, 2018).

De acordo com a Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono (ICSD), o bruxismo é descrito como "atividade repetitiva dos músculos da mandíbula caracterizada pelo cerramento ou ranger dos dentes e/ou apinhamento ou empurrão da mandíbula". Contudo, uma nova definição do consenso internacional de 2018 define o BdS como "atividade muscular mastigatória durante o sono que é caracterizada como rítmica (faseada) ou não rítmica (tónica) e não é um distúrbio do movimento ou distúrbio do sono em indivíduos de outro modo saudáveis" (Saczuk *et alii.*, 2020). O bruxismo é uma parafunção oral que tem duas manifestações distintas, BdS e BV. O BdS é uma parassonia caracterizada por movimentos involuntários, ou seja, uma atividade muscular mastigatória involuntária rítmica, não-rítmica ou mista, não funcional, durante o sono. O BV corresponde à uma atividade muscular mastigatória semi-voluntária (passível de ser modificada), não funcional, enquanto o paciente está acordado, caracterizado como apertamento repetitivo dos dentes quando acordado (Bader e Lavigne, 2000). A *American Academy of Sleep Medicine* (AASM), em 2005, definiu bruxismo como o ato não funcional, um hábito oral involuntário, que consiste no rítmico ou espasmódico ranger, cerrar e apertar os dentes, em movimentos da mandíbula não funcionais, o que pode levar ao desenvolvimento de trauma oclusal.

ii. Etiologia

A etiologia do bruxismo tem vários fatores associados. É um assunto complexo e controverso (Manfredini *et alii.*, 2011; Feu *et alii.*, 2013). Os fatores etiológicos do bruxismo estão divididos em 3 grupos principais: fatores periféricos, fatores patofisiológicos e fatores psicológicos (Shetty *et alii.*, 2010; Lobbezoo *et alii.*, 2013). A etiopatogénese do bruxismo pode ser apresentada como um modelo multifatorial, tendo em conta fatores fisiopatológicos que interagem com estímulos morfológicos periféricos. Contudo, a patogénese do BdS continua a ser diferente do BV, mas existem dificuldades em distinguir estas duas condições (Manfredini *et alii.*, 2011). O BV caracteriza-se pelo cerramento repetitivo dos dentes, com ou sem compressão dos maxilares, enquanto acordada (Lobbezoo *et alii.*, 2018). Contudo, a sua patologia e fisiologia permanecem desconhecidas, mas o stress e a ansiedade continuam a ser fatores importantes. (Lavigne, Manzini e Kato, 2008; Ferini-Strambi *et alii.*, 2011; Kumazaki *et alii.*, 2014). De acordo com a maioria dos autores, o bruxismo é definido como uma doença de origem central. E para isso os fatores periféricos são considerados menos importantes (Manfredini *et alii.*, 2011). As condições do bruxismo de acordo com a literatura são as seguintes: stress, ansiedade, depressão, má oclusão dentária, deficiências nutricionais, perturbações do sistema nervoso central (SNC), manipulação dentária inadequada, uso de drogas com ação neuroquímica (p.ex., drogas recreativas como anfetaminas ou antidepressivos) (Sposito e Teixeira, 2014). Fatores morfológicos e anatómicos estão associados ao bruxismo, tais como: interferências oclusais, divergências oclusais, traumatismos mandibulares (Fonseca, Almeida e Dias, 2018). O stress, intimamente relacionado com o bruxismo, desencadeia uma resposta do sistema nervoso que é inicialmente adaptativa, mas não adapta cronicamente (Ohrbach e Michelotti, 2018). A ansiedade é também reconhecida como um aspeto válido na etiologia do bruxismo, e pode desempenhar um papel importante como fator causal (Saczuk *et alii.*, 2020). Quanto ao BS ligado ao consumo de antidepressivos, a sua fisiopatologia parece estar relacionada com o aumento da atividade muscular causada por estes fármacos (Garrett e Hawley, 2018).

iii. Características e classificação

O BV ocorre normalmente em resposta a episódios de stress e ansiedade, caracteriza-se principalmente pelo aperto dos dentes e é geralmente silencioso. No BdS, um movimento rítmico de mastigação tem lugar durante o sono. Consoante a sua origem, o bruxismo pode ser caracterizado como primário ou secundário. O BP é idiopático, ou seja, é de origem

desconhecida. Corresponde a uma perturbação comportamental do sistema nervoso autónomo (SNA) e caracteriza-se, na maioria dos casos, pela atividade rítmica dos músculos mastigatórios (Lavigne, Manzini e Kato, 2008). O BS difere do BP na medida em que está associado a problemas neurológicos, psiquiátricos ou farmacológicos. Outros fatores podem também causar BS, tais como substâncias psicoestimulantes ou viciantes como o álcool, o tabaco, a cafeína ou as drogas. Consideram-se estes fatores psicoativos como fatores de risco para o bruxismo (Melo *et alii.*, 2018). Na Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono, o BdS está incluído nas "parassonias": distúrbios comportamentais relacionados com excitações breves ou parciais sem interrupção significativa do sono ou vigília diurna (Raphael *et alii.*, 2012). O BdS é definido como um distúrbio do movimento do sono, relacionado com a má qualidade do sono e sendo a causa do desgaste dos dentes. Os pacientes com BdS apresentam ruídos regulares ou frequentes de ranger os dentes, e também de ranger os maxilares durante o sono (Khachatryan *et alii.*, 2020).

iv. Sinais e sintomas

O bruxismo tem sido estudado há muito tempo. De facto, em 1961, Ramfjord realizou um estudo sobre o bruxismo onde estabeleceu os seus sinais e sintomas, que são facetas de desgaste oclusal, resistência descontrolada à manipulação da mandíbula, aumento da mobilidade dentária, aumento da tonicidade dos músculos masséter e temporal (elevadores mandibulares), bloqueio da mandíbula, dor na articulação temporomandibular (ATM), alargamento do espaço do ligamento periodontal, sensação de cansaço dos músculos mastigatórios pela manhã, tendência para morder os lábios, bochechas e língua, sensibilidade da polpa ao frio, ruído na mastigação, hipertonicidade dos músculos mastigatórios e reabsorção óssea adjacente aos dentes anteriores da mandíbula (Ramfjord, 1961; Arismendi e Alberto, 1992). Os sintomas comuns do bruxismo são problemas de sono e concentração, agitação, ansiedade fadiga (Tecco e Tecco, 2020). Segundo Saczuk *et alii.* (2020), os sinais de bruxismo na cavidade oral são: indentação na língua, *linea alba* (linha branca) no lado interior da bochecha, desgaste mecânico dos dentes, danos nos tecidos duros dentários e teste de palpação muscular que evidenciam dor nos músculos da mastigação.

v. Tratamentos disponíveis

Existem vários tipos de tratamento para o bruxismo, tais como talas oclusais (Dalewski, Chruściel-Nogalska e Frączak, 2015; Goldstein e Clark, 2017), injeções de TB (Kesikburun *et*

alii., 2014; Al-Wayli, 2017; Asutay *et alii.*, 2017), sessões de fisioterapia incluindo alongamento e massagem dos músculos mastigatórios (Gomes *et alii.*, 2014; Amorim *et alii.*, 2018), terapia cognitiva comportamental com *Biofeedback* (Ilovar *et alii.*, 2014; Criado *et alii.*, 2016), tratamento farmacológico (Macedo *et alii.*, 2014) e existe também um sistema de dispositivo intra-auricular para reduzir o bruxismo (Tavera *et alii.*, 2012). O uso duma tala oclusal com um estímulo vibratório e um alarme auditivo, como nova abordagem, permite que o tratamento seja influenciado individualmente. Os pacientes com bruxismo podem ser tratados com reabilitação oral e aconselhamento psicológico a fim de reduzir o stress que é um fator que contribui para o bruxismo. Os tratamentos mais recentes incluem etapas de autocuidado e injeções de TB. As medidas de autocuidado incluem a aplicação de gelo ou calor húmido aos músculos afetados pelo bruxismo; evitar o consumo de alimentos duros como doces ou nozes; evitar pastilhas elásticas; e maus hábitos de higiene oral. Para além das técnicas de autogestão do bruxismo, a aplicação da TB permite o relaxamento muscular, melhorando assim os sintomas de dor, espasmo e fadiga muscular (Aguilera, Brown e Perico, 2017).

2. Toxina botulínica

i. Definição e Perspetiva histórica

Foi em 1817 que Kerner identificou pela primeira vez os sintomas do botulismo e desenvolveu a ideia de uma terapia utilizando este veneno. Depois, em 1895, o biólogo belga Emile-Pierre Van Ermengem identificou a bactéria responsável por este fenómeno como "*Bacillus botulinus*". E em 1910, graças ao trabalho de Lench, foi descoberta a existência de toxinas distintas das estirpes de *Bacillus botulinus*. Entre 1910 e 1970, foram isolados sete serotipos diferentes de toxinas, designadas de A a G. Em 1923, *Bacillus botulinus* foi classificado como pertencendo ao género *Clostridium* e rebaptizado então como *Clostridium botulinum*. A toxina *botulinum* é definida como uma neurotoxina que é produzida naturalmente durante a esporulação de uma bactéria Gram-positiva chamada *Clostridium botulinum*. Clinicamente são usados dois subtipos: A (BTX-A) e B (BTX-B). A mais utilizada é a BTX-A (Castillo-Álvarez, de la Bárcena e Marzo-Sola, 2017). O uso terapêutico da BTX-B foi estudado no final da década de 1960 por Alan B. Scott do Smith-Kettlewell Eye Reserch Institute, São Francisco, EUA, em busca de uma substância com efeitos paréticos duradouros para tratar estrabismo infantil (Dressler, 2012). A primeira aplicação humana foi em 1980, foi feita por Allan Scott, um oftalmologista, para tratar o estrabismo. Desde os anos 80, as BTX A e B têm sido as mais utilizadas na medicina humana, sob a forma de injeções (Tabela 1 em Anexos).

Em 1989, surgiu o interesse na utilização da TB no campo estético para o tratamento de rugas e linhas de expressão. Em 2002, a *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou a sua utilização como agente terapêutico cosmético (Awan, 2017). No início do século XXI, o uso da TB foi alargado ao campo da Medicina Dentária para tratar espasmos dos músculos faciais e mastigatórios, bruxismo grave, discinesias orofaciais e tiques faciais, distonia e hipertrofia idiopática dos músculos mastigatórios, dores miofaciais, DTM, enxaquecas crónicas, hipertrofia masseterica, implantes de carga imediata, cirurgia ortognática, sorriso gengival, assimetria facial, perda do suporte dos lábios, mielite angular, hipercinesias (movimentos involuntários que ocorrem em certas doenças do SNC, doente braquicefálico, reprogramação neuromuscular, controlo da sialorreia, reabilitação oral, paralisia facial, cirurgia oral e maxilo-facial, espasmos musculares, síndrome de Frey, deslocamentos recorrentes da ATM (Abraham *et alii.*, 2014; Song *et alii.*, 2014) (Figura 1 em Anexos).

ii. Mecanismo de ação

a. Ação miorelaxante

A TB irá relaxar os músculos estriados porque irá inibir a libertação de acetilcolinas das terminações nervosas. A contração muscular ocorre devido à libertação de acetilcolina na junção neuromuscular entre o nervo periférico e o músculo (Laurentjoye, Ella e Caix, 2011). A TB liga-se primeiro ao nervo e é depois internalizada no nervo. É depois clivada por enzimas proteolíticas internas, e a degradação destas enzimas irá interferir com o processo normal de fusão da vesícula com a membrana plasmática. Assim, há uma inibição da exocitose de acetilcolina, resultando num efeito de bloqueio neuromuscular. (Azam *et alii.*, 2015).

A BTX-A é uma proteína com 150 kDa composta por duas cadeias – uma leve, cdL (50 kDa) e uma pesada, cdH (100 kDa), que inclui dois domínios: cdHc e cdHn. Ambas as cadeias, chL e cdH encontram-se unidas por uma ponte de dissulfureto e um segmento proteico. A cdH inclui o domínio N-terminal de translocação (cdHn) e o domínio C-terminal de ligação ao receptor (cdHc). O domínio cdHc é composto por dois subdomínios Hcn, responsável pela translocação que está envolvido na libertação da cdL para o citosol do neurónio motor e o subdomínio Hcc que é o domínio receptor de ligação, crítico para a ligação e endocitose da BTX-A pelo neurónio pré-sináptico. Após a internalização da BTX-A por endocitose, a cdL é libertada no citoplasma da terminação nervosa – aí apresenta função de endopeptidase dependente de zinco. A interação da cdL com o complexo SNARE (amplo conjunto de proteínas que medeiam a fusão de

vesículas com as membranas alvo viabilizando a exocitose) – e em particular com a SNAP-25 (Synaptosomal-Associated Protein) resulta na clivagem desta última, bloqueando assim a exocitose da acetilcolina para a fenda sináptica. A BTX-A não afeta diretamente propagação do potencial de ação, nem a despolarização do nervo terminal nem os canais de Na, K, e Ca, nem a síntese ou o armazenamento da acetilcolina (Multani *et alii.* em 2019).

A junção neuromuscular é assim bloqueada, e a ação miorelaxante muscular da BTX-A ocorre. A BTX-A também tem um efeito antinociceptivo nas extremidades nervosas sensoriais, onde a BTX-A e a acetilcolina são transportadas através da via axonal até ao SNC, não sendo contudo capaz de passar a barreira hematoencefálica. Na Medicina dentária, os ensaios clínicos controlados mostraram resultados positivos relativamente à eficácia da TB em condições tais como bruxismo, perturbações da ATM, paralisia facial, dor neuropática, distonia e sialorreia. A TB é uma opção de tratamento viável e eficaz porque permite a redução da atividade dos músculos envolvidos (masséteres, temporais) (Serrera-Figallo *et alii.*, 2020).

b. Atrofia muscular

A ausência de estímulo para a contração (acetilcolina) após injeções crónicas de TB causa atrofia muscular, ou seja, perda da quantidade dos miofilamentos que possibilitam a contração, assim os músculos vão perdendo força de contração, o que constitui um problema para as futuras injeções. Os autores Salari, Sharma e Jog (2018) realizaram uma extensa pesquisa bibliográfica de 504 artigos relevantes em língua inglesa. A TB tem sido utilizada clinicamente há mais de três décadas. Concluiu-se que os fatores e mecanismos clínicos relacionados com a atrofia muscular ainda não estão amplamente esclarecidos e, portanto, deveriam ser realizados estudos mais aprofundados sobre este tópico. É possível que o estudo dos fatores que contribuem para a atrofia forneça informações relevantes para melhorar o efeito benéfico da TB sobre o bruxismo.

c. Ação limitada no tempo

A TB permite inibir a contração muscular temporariamente, ocorrendo assim uma paralisia muscular temporária, mas a transmissão sensorial permanece intacta (Azam *et alii.*, 2015). Dependendo da dose utilizada, nas próximas 3-6 semanas o efeito da toxina começa a diminuir e a transmissão nervosa é restaurada ao seu funcionamento normal sem efeitos secundários significativos (Kim, Yun e Kim, 2016). As injeções repetidas de TB são, portanto, necessárias

para manter o efeito terapêutico. As injeções frequentes de BTX-A (mais de cada 12 semanas) podem resultar na formação de anticorpos neutralizantes. (Jaspers, Pijpe e Jansma, 2011).

iii. Indicações terapêuticas em Medicina Dentária

Foi realizado um estudo na base de dados MedLine de artigos de investigação publicados entre 2014 e 2019, cujo tema foi as seguintes patologias: bruxismo, distonia orofacial, luxação da ATM e dor miofacial. Os ensaios clínicos realizados mostraram variações na dosagem da TB, locais de aplicação, bem como músculos tratados. A TB demonstrou reduzir os sintomas relacionados com a atividade muscular motora nas várias condições estudadas com resultados satisfatórios. Nesta literatura, não foram identificados efeitos secundários significativos, pelo que se concluiu que a TB parece ser uma indicação terapêutica eficaz no tratamento do bruxismo e das outras patologias estudadas (Serrera-Figallo *et alii.*, 2020).

iv. Contraindicações

Existem várias contraindicações para a TB, tanto absolutas como relativas. As contraindicações absolutas são as alergias à BTX-A ou aos seus componentes, tais como a albumina humana (Ribeiro, 2005), a gravidez e lactação (Ribeiro, 2005; Jaspers, Pijpe e Jansma, 2011; Rao, Sangur e Pradeep, 2011; Gonçalves, 2013).

As contraindicações relativas são:

- 1) As doenças (como as doenças neuromusculares associadas como a miastenia gravis, síndrome de Eaton-Lambert e as miopatias (Bueno, 2006; Rao, Sangur e Pradeep, 2011; Sevilha *et alii.*, 2011; Gonçalves, 2013), doenças neuro-degenerativas tal como esclerose amiotrófica lateral (Jaspers, Pijpe e Jansma, 2011), doença autoimune ativa (Horwath Consulting, 2014).
- 2) Algumas circunstâncias (como a gravidez; amamentação; cicatrizes queloidais; miopatias de esclerose lateral amiotrófica; desordens neuromusculares; desordens dismórficas corporais (Padda e Tadi., 2021).
- 3) Fatores/aspectos ambientais que devem ainda ser evitados (anticoagulantes tais como vitamina E, anti-inflamatórios não esteroides e aspirina até 4 semanas antes do procedimento (Silva, 2011)).

v. Complicações

As complicações mais comuns são:

- Contusões com fraqueza muscular transitória;
- Dor localizada e dor muscular na área de injeção, que pode durar de uma a duas semanas, dependendo da área infiltrada pela BTX-A (Antonia *et alii.*, 2013; Lillo e Haro, 2014).
- Dores de cabeça, ansiedade ou episódio vasovagal;
- Disfagia; disartria, hematomas, inflamação, eritema, edema, ternura, reação alérgica, infecção, parestesia ou disestesia. paralisção de músculos adjacentes (ptose), dificuldades de mastigação que se devem frequentemente a uma sobredosagem ou a uma infiltração que falha o músculo alvo (frequentemente o masséter), cobrindo as estruturas adjacentes ao músculo (Antonia *et alii.*, 2013; Lillo e Haro, 2014).
- Anticorpos contra a TB; ptose; interações medicamentosas; reação alérgica; blefaroptose; forma de sobrancelha indesejada ou resultado insatisfatório (Small, 2014).

Doses superiores a 100U ou a presença de doenças sistémicas de alto risco de mortalidade, causam mais efeitos secundários e podem levar a complicações graves. Portanto, é essencial que o profissional faz uma anamnese completa do paciente, e seu consentimento informado para poder fazer o tratamento, e para identificar os sintomas e sinais destes efeitos adversos após a injeção de BTX-A (Lillo e Haro, 2014).

3. Tratamento do bruxismo com toxina botulínica

i. Dosagem terapêutica e aplicação

A dose utilizada para tratar o bruxismo ou para fins estéticos varia entre 100 e 200U, mas a dose segura não deve exceder 100U (Long *et alii.*, 2012) (Tabela 2 em Anexos). No protocolo do bruxismo, usam-se 70 a 100U no total, sendo de 35U a 70U de cada lado da face (Pedemonte *et alii.*, 2015).

ii. Áreas de tratamento

As áreas de tratamento, ou seja, onde a TB é injetada, são os músculos da elevação da mandíbula, que são responsáveis pelo seu apertamento. Há entre 2 e 3 pontos de aplicação em cada músculo, bilateralmente, com uma distância de 1 cm entre eles. Antes da injeção, solicita-

se ao paciente que aperte os seus dentes para que os músculos sejam proeminentes e se possa facilmente localizar os pontos de aplicação (Kim, Yun e Kim, 2016)

a. Musculo masséter

Antes de aplicar a TB nos músculos masséteres, deve ser estabelecido um perímetro de segurança, cujo principal objetivo é evitar a injeção na glândula parótida. O perímetro é uma linha horizontal imaginária que vai desde a comissura labial até à base do lóbulo da orelha. E outra linha horizontal que passa pelo rebordo inferior da mandíbula e pelo ângulo mandibular, bem como uma linha vertical que passa pelo bordo anterior do masséter e outra que passa pelo bordo posterior. Assim, o padrão de injeção deve formar um triângulo dentro do perímetro de segurança (González *et alii.*, 2012; Klein *et alii.*, 2014). No protocolo de bruxismo, aplica-se 30 U de BTX-A em cada lado do músculo masséter distribuída em 3 pontos (10 U por ponto) (Barbosa e Barbosa, 2017) (Figura 2 em anexos).

b. Músculo temporal

Aplica-se 20 U em 2 pontos bilateralmente nos músculos temporais. Sendo assim, cada paciente receberá uma dose total de 100 U de BTX-A (Barbosa e Barbosa, 2017).

iii. Eficácia e segurança

Foram realizados vários estudos sobre a eficácia e segurança da injeção de BTX-A em doentes com bruxismo, permitindo-lhes reduzir significativamente os níveis de dor muscular associada a estas perturbações (Al-Wayli, 2017; Asutay *et alii.*, 2017; Jadhao *et alii.*, 2017; Ondo *et alii.*, 2018). A BTX-A foi reconhecida como uma abordagem potencial para controlar o bruxismo em pacientes com dores musculares miofaciais e mastigatórias, ou seja, músculos masséter e temporais (Canales *et alii.*, 2017). A BTX-A tem um efeito diretamente relacionado com o seu local de aplicação e a dose utilizada. Alguns estudos afirmam que deve ser aplicado no masséter e temporal (Guarda-Nardini *et alii.*, 2012; Kim, Yun e Kim, 2016; Jadhao *et alii.*, 2017; Ondo *et alii.*, 2018; Villa *et alii.*, 2019), enquanto outros dizem que só deve ser aplicado no masséter (Lee *et alii.*, 2010; Al-Wayli, 2017; Asutay *et alii.*, 2017), pelo que não é necessário aplicá-lo no temporal. No entanto, a sua eficácia foi comprovada em ambos os músculos, embora mais estudos se baseiem apenas na aplicação no masséter. Assim, a aplicação da TB foi aprovada para vários estudos clínicos, permitindo uma melhor compreensão da sua fisiologia, eficácia e segurança à medida que a investigação avança (Persaud *et alii.*, 2013).

A fim de avaliar a eficácia das injeções intramusculares de BTX-A, foi analisado um estudo em pacientes com DTM e dores de cabeça de tensão. Em tal estudo prospectivo com 42 sujeitos masculinos e femininos com idades compreendidas entre os 19 e 48 anos, os sujeitos receberam um tratamento que consistiu na injeção intramuscular de 21U de BTX-A, na área de maior seção transversal de ambos os ventres musculares dos masséteres. A fim de analisar a intensidade da dor, foi utilizada a Escala Visual Analógica para a dor (VAS) e a escala numérica verbal (ENV), em 2 períodos de tempo diferentes: 1 semana antes do início do tratamento e 24 semanas após o tratamento com BTX-A. Os resultados obtidos foram então analisados usando o teste de pares combinados Wilcoxon ($p \leq 0,005$). Os resultados deste estudo mostraram que há uma diminuição significativa do número de episódios de dor, incluindo uma diminuição da dor nos músculos temporais, bem como uma redução do consumo de analgésicos farmacológicos, e uma diminuição dos valores reportados pelo VAS e ENV após as injeções ($p = 0,000$). Assim, o tratamento da BTX-A demonstrou ser uma alternativa eficaz para as dores musculares dos masséteres em doentes com DTM e dores de cabeça de tensão (Pihut *et alii.*, 2016).

III. DISCUSSÃO

O bruxismo é definido como uma parafunção com uma etiologia diversificada e que ainda hoje é mal compreendida, possivelmente variando entre os pacientes. Embora não haja tratamento que possa curar completamente os episódios de bruxismo, ainda é possível tratar pacientes aliviando ou eliminando os seus sintomas (Canales *et alii.*, 2017).

O BdS é definido como uma atividade muscular mastigatória durante o sono que pode ter múltiplas consequências no sistema estomatognático quando não controlado. As mais recorrentes são a dor ou fadiga dos músculos da mastigação (masséteres e temporais), dores de cabeça de tensão, desgaste anormal dos dentes e perturbações temporomandibulares. Como resultado, o BdS pode afetar significativamente o bem-estar e a vida dos pacientes que dela sofrem (Rodrigues *et alii.*, 2020). A importância de utilizar medidas de qualidade de vida para a saúde oral dos pacientes, e não apenas ser específico ao bruxismo, deve ser enfatizada. Portanto, dado que a BdS é fortemente influenciada por aspetos emocionais e multifactoriais, podemos assumir que a má qualidade de vida relacionada com a *Oral Health-Related Quality Of Life* poderia também causar BdS (Rodrigues *et alii.*, 2020).

Em 2019, Câmara-Souza, Figueredo e Rodrigues Garcia realizaram um estudo para comparar a qualidade de vida relacionada com a saúde oral de pacientes com e sem BdS. Para tal, os participantes masculinos e femininos com bruxismo (n=30, entre 21-45 anos) e sem bruxismo (n=30, entre 24-40 anos) foram divididos. BdS foi diagnosticado clinicamente usando um dispositivo portátil de eletromiografia. E a qualidade de vida relacionada com a saúde oral dos pacientes foi avaliada utilizando um questionário que mede a percepção das pessoas sobre o impacto social das perturbações orais. Os dados foram analisados por um teste ANOVA de sentido único, com um nível de significância de 5%. Os resultados mostram que os pacientes com BdS têm uma pior qualidade de vida relacionada com a saúde oral (média=16,43) do que os pacientes sem bruxismo (média=4,1). Concluiu-se assim deste estudo que o BdS tem um impacto negativo sobre a qualidade de vida dos pacientes relacionada com a saúde oral. Este estudo permite aos médicos dentistas estabelecer um plano de tratamento multifatorial adequado e assim compreender melhor os aspetos psicossociais relacionados com cada paciente.

Como os pacientes com bruxismo exibem uma elevada atividade motora mediada pelo SNC dos músculos da mastigação, a utilização da TB demonstrou ser benéfica na redução destes sintomas associados a esta atividade muscular. Nos diferentes estudos, a TB foi principalmente injetada no músculo masséter e por vezes nos músculos masséter e temporais. Em ambos os casos, o resultado do tratamento foi positivo e eficaz, o que pode sugerir que a injeção no músculo masséter é suficiente (Al-Wayli, 2017; Asutay *et alii.*, 2017).

O local de aplicação e a dose injetada de TB estão dependentes do seu efeito. Durante a apertamento dos dentes, os músculos masséter e temporal atuam em sinergia, mas existem escolhas divergentes quanto ao músculo em que injetar a TB. Segundo alguns estudos, a TB é aplicada apenas no músculo masséter (Lee *et alii.*, 2010; Al-Wayli, 2017; Asutay *et alii.*, 2017), ou nos músculos masséter e temporal (Kim, Yun e Kim, 2016; Jadhao *et alii.*, 2017; Ondo *et alii.*, 2018), são observados resultados com eficácia semelhante, sem diferença significativa. Segundo Barbosa e Barbosa (2017), a dose de TB injetada de BTX-A deve ser de 30U em cada lado do músculo masséter e dividida em 3 pontos (10U por ponto). Jadhao *et alii.* (2017) aconselham 30U para o masséter e 20U para o temporal, ou seja, 100U no total por paciente, o que apoia o estudo de Long *et alii.* (2012) que recomenda uma dose máxima de 100U por injeção para pacientes saudáveis. O principal problema com a escolha da dosagem é a probabilidade de sofrer efeitos secundários após a injeção de BTX-A. No entanto, Lee *et alii.*

(2010), Al-Wayli (2017) e Jadhao *et alii.* (2017) não mostraram quaisquer efeitos adversos nos seus estudos. Mas Asutay *et alii.* (2017) notaram a presença de dores de mastigação nos seus pacientes. Ondo *et alii.* (2018) observaram uma mudança no sorriso, que pode estar relacionada com a alta dose de TB aplicada.

Em 2021, Kemal Kef realizou um estudo para determinar a eficácia da TB em doentes com otalgia secundária causada pelo bruxismo. A otalgia secundária é a dor no ouvido que tem origem em algo que não o próprio ouvido, neste caso o bruxismo. A TB deve ser aplicada aos músculos hipertróficos e os intervalos de injeção e o estado dos músculos devem ser monitorizados periodicamente porque as sucessivas aplicações da TB podem causar uma diminuição da força muscular e da dificuldade de mastigação. Este estudo foi realizado no Ambulatório de Otorrinolaringologia do Hospital Privado de Kesan entre Agosto de 2019 e Dezembro de 2019. Para o fazer, os pacientes foram diagnosticados com base na história e no exame físico individual de cada paciente. A escala VAS foi utilizada durante todo o tratamento. Analisaram um total de 37 pacientes, com idades entre 19 e 51 anos, 15 (40,54%) homens e 22 (59,46%) mulheres diagnosticadas com otalgia causada pelo bruxismo. Nove pacientes (24,3%) tinham assimetria facial devido a hipertrofia do músculo masséter e a idade média dos participantes era de $34,00 \pm 9,13$ anos. Duas semanas após a injeção de TB nestes pacientes, as queixas de dor diminuíram. Em pacientes com assimetria facial, observou-se uma diminuição da assimetria facial após o 2º mês após o tratamento, com uma melhoria significativa após o 4º mês. Assim, o tratamento da TB pode ser um método eficaz contra o bruxismo, pois reduz significativamente a dor e a hipertrofia dos músculos mastigatórios. Contudo, a necessidade de aplicações recorrentes limita a sua utilização, mas mesmo assim a TB pode ser utilizada como uma alternativa eficaz contra o bruxismo quando não há resposta positiva aos métodos conservadores (Kef, 2021).

Outro estudo conduzido em 18 pacientes com bruxismo durante aproximadamente $14,8 \pm 10$ anos, foram tratados com injeções de BTX-A nos músculos masséter com uma dose média de $61,7 \pm 11,1$ U de cada lado. O efeito do bruxismo foi medido numa escala de 0 a 4, em que 4 equivale à abolição total do bruxismo. Os resultados mostraram uma duração média total da resposta de $19,1 \pm 17,0$ semanas (intervalo de seis a 78 semanas), e uma pontuação média próxima da abolição do bruxismo de $3,4 \pm 0,9$ (abolição total = 4), com apenas um paciente que apresentava disfagia (Anandan e Jankovic, 2021). Numa revisão sistemática dos estudos que analisaram a eficácia da BTX-A no tratamento do bruxismo com base na eletromiografia

(EMG) do masseter ou força de mordedura, concluiu-se que não existiam provas suficientes para tratar o bruxismo com BTX-A (Ågren, Sabin e Petterson, 2020).

Contudo, noutra revisão sistemática que também estudou o efeito da BTX-A no tratamento do bruxismo, foram examinadas quatro séries de casos e seis RCTs (extensor carpi radialis), tendo-se concluído que a BTX-A era eficaz no tratamento do bruxismo (Sendra *et alii.*, 2020). Na experiência conduzida por Jankovic (2018), começou-se com uma dose média de 25U de BTX-A injetada em cada masséter, mas aumentou-se até 300U para incluir os masséteres e os temporais para um benefício ótimo e para permitir a prevenção de novos episódios de bruxismo. Concluiu-se nesse estudo a eficácia e segurança na utilização da BTX-A como tratamento para o bruxismo.

IV. CONCLUSÃO

O Bruxismo é uma patologia com várias propostas terapêuticas, sendo das mais conhecidas e aplicadas: a utilização de goteiras oclusais. No entanto, esta opção terapêutica demonstra ser ineficaz em algumas situações clínicas e permite apenas minimizar as consequências do bruxismo na cavidade oral. A utilização da TB tem sido apresentada como uma válida proposta de tratamento do bruxismo e outras patologias musculares, tendo a vantagem de não requerer a colaboração do paciente e podendo ser administrada, mesmo com ausência de consciência ou na presença de perturbações psiquiátricas. A utilização da TB como estratégia de tratamento provou ser muito eficaz para uma variedade de perturbações do movimento hipercinético e para o bruxismo. Durante as últimas quatro décadas, a sua utilização expandiu-se amplamente, tornando a TB uma das drogas mais versáteis do mundo na atualidade. A aplicação da TB provoca uma perda temporária da função muscular, eficaz na redução do bruxismo, de forma temporária - uma vez que tem um efeito transitório de cerca de 4 a 6 meses.

As injeções de TB são eficazes particularmente em casos de bruxismo grave ou em pacientes com BS, particularmente importante quando a colaboração do paciente não é possível.

Contudo, as limitações da utilização de TB devem ser tidas em conta, uma vez que tem um efeito reversível e deve ser administrada periodicamente para maximizar a sua eficácia. Considerar o desenvolvimento de resistência à TB é importante. A literatura revela que será importante realizar mais estudos científicos a longo prazo antes de se considerar a utilização da TB como o tratamento de eleição para o bruxismo. Perceber concretamente os riscos e os benefícios do seu uso é determinante para aproveitar todo o potencial da TB nesta temática.

BIBLIOGRAFIA

- Abraham, S., Deepak, K. T., Ambili, R., Preeja, C., e Archana, V. (2014). Gingival biotype e its clinical significance – A review. *The Saudi Journal for Dental Research*, 5(1), pp. 3-7.
- Ågren, M., Sahin, C., e Pettersson, M. (2020). The effect of botulinum toxin injections on bruxism: A systematic review. *Journal of Oral Rehabilitation*, 47(3), pp. 395-402.
- Aguilera, S. B., Brown, L., e Perico, V. A. (2017). Aesthetic Treatment of Bruxism. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, 10(5), pp. 49–55.
- 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), pp. 112–117.
- Amorim, C. S. M., Santo, A. S. E., Sommer, M., e Marques, A. P. (2018). Effect of Physical Therapy in Bruxism Treatment: A Systematic Review, *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics*, 41(5), pp. 389–404.
- Anandan, C., e Jankovic, J. (2021). Botulinum Toxin in Movement Disorders: An Update. *Toxins*, 13(1), p. 42.
- Antonia, M., Netto, R. M. D. O., Sanches, M. L., e Guimarães, A. S. (2013). Jaw muscles myofascial pain and botulinum toxin. *Revista Dor*, 14(1), pp. 52-55.
- Arismendi, E., e Alberto, J. (1992). El paciente Bruxomano desde el punto de vista odontológico. *Revista Faculdade Odontologia Universidade Antioquia*, 4(1), pp. 17-25.
- Asutay, F., Atalay, Y., Asutay, H., e Acar, A. H. (2017). The Evaluation of the Clinical Effects of Botulinum Toxin on Nocturnal Bruxism. *Pain Research and Management*, 2017, pp. 1–5.
- Awan, K. H. (2017). The therapeutic usage of botulinum toxin (Botox) in non-cosmetic head and neck conditions - An evidence-based review. *Saudi Pharmacological Journal*, 25(1), pp. 18–24.
- Azam, A., Manchanda, S., Thotapalli, S., e Kotha, S. B. (2015). Botox Therapy in Dentistry: A Review. *Journal of International Oral Health*, 7(Suppl 2), pp. 103–5.
- Bader, G., e Lavigne, G. (2000). Sleep bruxism: an overview of an oromandibular sleep movement disorder. *Sleep medicine reviews*, 4(1), pp. 27-43.
- Barbosa, C., e Barbosa, J. (2017). *Toxina Botulínica em Odontologia*. Elsevier, Rio de Janeiro.
- Bergmann, A., Edelhoff, D., Schubert, O., Erdelt, K. J., e Duc, J. M. P. (2020). Effect of treatment with a full-occlusion biofeedback splint on sleep bruxism and TMD pain: a randomized controlled clinical trial. *Clinical Oral Investigations*, 24(11), pp. 4005-4018.
- Bueno, J. (2006). *Aplicación de la “Toxina botulínica A” en el tratamiento del Síndrome Aurículo-temporal*. Universidad Autónoma de Barcelona.
- Câmara-Souza, M. B., de Figueredo, O., e Rodrigues Garcia, R. (2019). Association of sleep bruxism with oral health-related quality of life and sleep quality. *Clinical Oral Investigations*, 23(1), pp. 245–251.
- Canales, G., Câmara-Souza, M. B., Do Amaral, C. F., Garcia, R. C. M. R., e Manfredini, D. (2017). Is there enough evidence to use botulinum toxin injections for bruxism management? A systematic literature review. *Clinical Oral Investigations*, 21(3), pp. 727–734.
- Carra, M., Huynh, N., Fleury, B., e Lavigne, G. (2015). Overview on Sleep Bruxism for Sleep Medicine Clinicians. *Sleep Medicine Clinics*, 10(3), pp. 375-384.

- Castillo-Álvarez, F., de la Bárcena, I. H., e Marzo-Sola, M. E. (2017). Toxina botulínica en la neuralgia del trigémino. *Medicina Clínica*, 148(1), pp. 28-32
- Criado, L., de La Fuente, A., Heredia, M., Montero, J., Albaladejo, A., e Criado, J. M. (2016). Electromyographic biofeedback training for reducing muscle pain and tension on masseter and temporal muscles: A pilot study. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 8(5), pp. e571–e576.
- Dadnam, D., Dadnam, C., e Al-Saffar, H. (2021). Pandemic bruxism. *British Dental Journal*, 230(5), pp. 271-271.
- Dalewski, B., Chruściel-Nogalska, M., e Frączak, B. (2015). Occlusal splint versus modified nociceptive trigeminal inhibition splint in bruxism therapy: A randomized, controlled trial using surface electromyography. *Australian Dental Journal*, 60(4), pp. 445–454.
- Dressler, D. (2012). Clinical applications of botulinum toxin. *Current Opinion in Microbiology*, 15(3), pp. 325–336.
- Ferini-Strambi, L., Pozzi, P., Manconi, M., Zucconi, M., e Oldani, A. (2011). Bruxism and nocturnal groaning. *Archives Italiennes de Biologie*, 149(4), pp. 467-477.
- Feu, D., Catharino, F., Quintão, C. C. A., e Almeida, M. A. D. O. (2013). A systematic review of etiological and risk factors associated with bruxism. *Journal of Orthodontics*, 40(2), pp. 163-171.
- Fonseca, J., Almeida, A. M. e Dias, R. (2018). *Bruxismo: do diagnóstico á reabilitação*. ed. SPDOF. pp. 19-87.
- Garrett, A. R., e Hawley, J. S. (2018). SSRI-associated bruxism: A systematic review of published case reports. *Neurology: Clinical Practice*, 8(2), pp. 135-141.
- Goldstein, R. E. e Clark, W. A. (2017). The clinical management of awake bruxism. *Journal of the American Dental Association*, 148(6), pp. 387–391.
- Gomes, C. A. F. P., El Hage, Y., Amaral, A. P., Politti, F., e Biasotto-Gonzalez, D. A. (2014). Effects of massage therapy and occlusal splint therapy on electromyographic activity and the intensity of signs and symptoms in individuals with temporomandibular disorder and sleep bruxism: A randomized clinical trial. *Chiropractic and Manual Therapies*, 22(1), pp. 1–7.
- Gonçalves, B. (2013). *Uso da Toxina Botulínica em Odontologia*. Universidade Federal de Santa Catarina
- González, M., Miranda, L. M., Malagón Hidalgo, H., e González Amesquita, V. (2012). Uso de toxina botulínica para tratamiento de la hipertrofia del músculo masetero. *Cirurgia Plástica Ibero-Latinoamericana*. 38(3), pp. 297–302.
- Guarda-Nardini, L., Stecco, A., Stecco, C., Masiero, S., e Manfredini, D. (2012). Myofascial pain of the jaw muscles: comparison of short-term effectiveness of botulinum toxin injections and fascial manipulation technique. *Cranio - Journal of Craniomandibular Practice*, 30(2), pp. 95- 102.
- Horwath Consulting (2014). *Prontuário Terapêutico, 2013*. Infarmed. Horwath Consulting
- Hosgor, H., e Altindis, S. (2020). Efficacy of botulinum toxin in the management of temporomandibular myofascial pain and sleep bruxism. *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 46(5), p. 335.
- Ilovar, S., Zolger, D., Castrillon, E., Car, J., e Huckvale, K. (2014). Biofeedback for treatment of awake and sleep bruxism in adults: systematic review protocol. *Systematic Reviews*, 3(1), p. 42.
- Jadhao, V., Lokhande, N., Habbu, S. G., Sewane, S., Dongare, S., e Goyal, N. (2017). Efficacy of botulinum toxin in treating myofascial pain and occlusal force characteristics of masticatory muscles in bruxism. *Indian Journal of Dental Research*, 28(5), pp. 493–97.

- Jankovic, J. (2018). An update on new and unique uses of botulinum toxin in movement disorders. *Toxicon*, 147, pp. 84-88.
- Jaspers, G. W. C., Pijpe, J., e Jansma, J. (2011). The use of botulinum toxin type A in cosmetic facial procedures. *International Journal of Oral Maxillofacial Surgery*, 40, pp. 127-133
- Kef, K. (2021). Application of Botulinum Toxin in Patients with Secondary Otagia Caused by Bruxism. *Journal of Pain Research*, 14, p. 1051.
- Kesikburun, S., Alaca, R., Aras, B., Tuğcu, I., e Tan, A. K. (2014). Botulinum toxin injection for bruxism associated with brain injury: Case report, *Journal of Rehabilitation Research and Development*, 51(4), pp. 661–664.
- Khachatryan, S. G., Ghahramanyan, L., Tavadyan, Z., Yeghiazaryan, N., e Attarian, H. P. (2020). Sleep-related movement disorders in a population of patients with epilepsy: prevalence and impact of restless legs syndrome and sleep bruxism. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 16(3), 409–414.
- Kim, H.-S., Yun, P. Y., e Kim, Y. K. (2016). A clinical evaluation of botulinum toxin-A injections in the temporomandibular disorder treatment. *Maxillofacial Plastic and Reconstructive Surgery*, 38(1), pp. 1-5.
- Klein, F. H., Brenner, F. M., Sato, M. S., Robert, F. M. B. R., e Helmer, K. A. (2014). Lower facial remodeling with botulinum toxin type A for the treatment of masseter hypertrophy. *Annals Brazilian Dermatology*, 89(6), pp. 878–84.
- Kumazaki, Y., Naito, M., Kawakami, S., Hirata, A., Oki, K., e Minagi, S. (2014). Development of a speech-discriminating electromyogram system for routine ambulatory recordings for the low-level masseter muscle activity. *Journal of Oral Rehabilitation*, 41(4), pp. 266-274.
- Laurentjoye, M., Ella, B., e Caix, P. (2011). *UE12, anatomie tête et cou*. Méridac: Éd. Bergeret-Copy média.
- Lavigne, G., Manzini, C., e Kato, T. (2005). Sleep Bruxism. *Principles and Practice of Sleep Medicine*, pp. 949-959.
- Lee, S. J., McCall Jr, W. D., Kim, Y. K., Chung, S. C., e Chung, J. W. (2010). Effect of botulinum toxin injection on nocturnal bruxism: a randomized controlled trial. *American Journal Physical Medical Rehabilitation*. 89(1), pp. 16- 23.
- Lillo, S., e Haro, M. (2014). Usos práticos de la toxina botulínica en niños y adolescentes en medicina física y rehabilitación. *Revista Médica – Clínica las Condes*, 25(2), pp. 209-223.
- Lobbezoo, F., Ahlberg, J., Glaros, A. G., Kato, T., Koyano, K., Lavigne, G. J., ... e Winocur, E. (2013). Bruxism defined and graded: An international consensus. *Journal of Oral Rehabilitation*, 40(1), pp. 2–4.
- Lobbezoo, F., Ahlberg, J., Glaros, A. G., Kato, T., Koyano, K., Lavigne, G. J., ... e Winocur, E. (2018). International consensus on the assessment of bruxism: Report of a work in progress. *Journal of Oral Rehabilitation*, 45(11), pp. 837–844.
- Long, H., Liao, Z., Wang, Y., Liao, L., e Lai, W. (2012). Efficacy of botulinum toxins on bruxism: an evidence-based review. *International Dentistry Journal*, 62(1), pp. 1–5.
- Macedo, C., Silva, A. B., Machado, M. A. C., Saconato, H., e Prado, G. F. (2008). Occlusal splints for treating sleep bruxism (tooth grinding) (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4.
- Macedo, C. R., Macedo, E. C., Torloni, M. R., Silva, A. B., e Prado, G. F. (2014). Pharmacotherapy for sleep bruxism (Review), *Cochrane Library*, 10.

- Manfredini, D., Bucci, M. B., Sabbatini, V. B., & Lobbezoo, F. (2011). Bruxism: overview of current knowledge and suggestions for dental implants planning. *Cranio*, 29(4), pp. 304-312.
- Melo, G., Dutra, K. L., Rodrigues Filho, R., Ortega, A. D. O. L., Porporatti, A. L., Dick, B., ... & De Luca Canto, G. (2018). Association between psychotropic medications and presence of sleep bruxism: a systematic review. *Journal of Oral Rehabilitation*, 45(7), pp. 545-554.
- Multani, I., Manji, J., Hastings-Ison, T., Khot, A., e Graham, K. (2019). Botulinum toxin in the management of children with cerebral palsy. *Pediatric Drugs*, 21(4), pp. 261-281.
- Ondo, W. G., Simmons, J. H., Shahid, M. H., Hashem, V., Hunter, C., & Jankovic, J. (2018). Onabotulinum toxin-A injections for sleep bruxism. *Neurology*, 90(7), pp. e559–e564.
- Ohrbach, R., e Michelotti, A. (2018). The Role of Stress in the Etiology of Oral Parafunction and Myofascial Pain. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, 30(3), pp. 369-379.
- Padda, I. S., e Tadi, P. (2021). *Botulinum Toxin*. StatPearls Publishing.
- Palazón García, R., Sánchez, I. B., & Elías, J. C. (2001). Tratamiento del bruxismo con toxina botulínica. *Servicio Rehabilitacion Hospistal San Pedro Alcántara Cáceres*, 35(4), pp. 253–5.
- Pedemonte, C., Gutiérrez, H. P., González, E., Vargas, I., e Lazo, D. (2015). Use of onabotulinumtoxin A in post-traumatic oromandibular dystonia. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 73(1), 152-157.
- Persaud, R., Garas, G., Silva, S., Stamatoglou, C., Chatrath, P., & Patel, K. (2013). An evidence-based review of botulinum toxin (Botox) applications in noncosmetic head and neck conditions. *JRSM Short Reports*, 4(2), pp. 1–9.
- 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), pp. 1-6.
- Ramfjord, S. P. (1961). Bruxism, a clinical and electromyographic study. *Journal of the American Dental Association*, 62, pp. 21–44.
- Rao, L. B., Sangur, R., & Pradeep, S. (2011). Application of Botulinumtoxintype A: an arsenal in dentistry. *Indian Journal of Dental Research*, 22, pp. 440-445.
- Raphael, K. G., Sirois, D. A., Janal, M. N., Wigren, P. E., Dubrovsky, B., Nemelivsky, L. V., ... & Lavigne, G. J. (2012). Sleep bruxism and myofascial temporomandibular disorders A laboratory-based polysomnographic investigation. *Journal American Dental Association*, 143(11), pp. 1223–31.
- Ribeiro, B. (2005). *Tratamento da dor miofascial com emprego de toxina botulínica*. Universidade Federal de Santa Catarina
- Rodrigues, J. A., Azevedo, C. B., Chami, V. O., Solano, M. P., & Lenzi, T. L. (2020). Sleep bruxism and oral health-related quality of life in children: a systematic review. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 30(2), pp. 136-143.
- Saczuk, K., Lapinska, B., Wilmont, P., Pawlak, L., & Lukomska-Szymanska, M. (2020). Relationship between sleep bruxism, perceived stress, and coping strategies. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(17), p. 3193.
- Salari, M., Sharma, S., e Jog, M. S. (2018). Botulinum Toxin Induced Atrophy: An Uncharted Territory. *Toxins*, 10(8), p. 313.

- Sendra, L. A., Montez, C., Vianna, K. C., & Barboza, E. P. (2020). Clinical outcomes of botulinum toxin type A injections in the management of primary bruxism in adults: A systematic review. *The Journal of Prosthetic Dentistry*.
- Serrera-Figallo, M. A., Ruiz-de-León-Hernández, G., Torres-Lagares, D., Castro-Araya, A., Torres-Ferreros, O., Hernández-Pacheco, E., & Gutierrez-Perez, J. L. (2020). Use of Botulinum Toxin in Orofacial Clinical Practice. *Toxins*, 12(2), p. 112.
- Sevilha, F., Pessoa de Barros, T., Campolongo, G. D., & Neto, L. B. (2011). Toxina Botulínica tipo A, uma alternativa para tratamentos odontológicos. *Review Brazilian Journal Periodontology*, 21(2), pp. 12-17.
- Shetty, S., Pitti, V., Babu, C. S., Kumar, G. S., & Deepthi, B. C. (2010). Bruxism: a literature review. *Journal Indian Prosthodontic Society*, 10(3), pp. 141–148.
- Silva, J. (2011). *A aplicação da Toxina Botulínica e suas complicações*. Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto.
- Small, R. (2014). Botulinum toxin injection for facial wrinkles. *American Family Physician*, 90(3), pp. 168–175.
- Song, J. H., Cho, E. S., Kim, S. T., & Ahn, H. J. (2014). Change of distribution and timing of bite force after botulinum toxin type A injection evaluated by a computerized occlusion analysis system. *Yonsei Medical Journal*, 55(4), pp. 1123–9.
- Sposito, M. M., e Teixeira, S. A. F. (2014). Toxina Botulínica Tipo A para bruxismo: análise sistemática. *Revista Acta Fisiátrica*, 21(4), pp. 201–4.
- Tavera, A. T., Montoya, M. C. P., Calderón, E. F. G. G., Gorodezky, G., & Wixtrom, R. N. (2012). Approaching Temporomandibular Disorders from a New Direction: A Randomized Controlled Clinical Trial of the TMD es TM Ear System. *Cranio*, 30(3), pp. 172–182.
- Tecco, J. M., e Tecco, S. (2020). Awake Bruxism Treated with Pregabalin in a Patient with Generalized Anxiety Disorder. *Psychiatria Danubina*, 32(Suppl 1), pp. 33–35.
- Villa, S. Raoul, G., Machuron, F., Ferri, J., & Nicot, R. (2019). Improvement in quality of life after botulinum toxin injection for temporomandibular disorder, *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*. 120(1), pp. 2–6.

ANEXOS

Toxina botulínica A	Toxina botulínica B
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Botox® nos Estados Unidos ➤ Dysport® na Europa ➤ Xeomin® na Alemanha ➤ Prosigne® na China 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Myobloc® nos Estados Unidos ➤ Neurobloc® na Irlanda

Tabela 1 – Algumas denominações comerciais da toxina botulínica



Figura 1 - Clostridium botulinum

Sorotipo	Tipo A	Tipo B
Ingrediente ativo	Toxina tipo A do <i>Chlostridium botulinium</i>	Toxina tipo B do <i>Chlostridium botulinium</i>
Unidades por frasco	50/100U /mL (unidades Allergan)	5000U/mL
Ingredientes inativos	Albumina humana, cloreto de sódio	Soro de albumina humana, succinato de sódio, cloreto de sódio
Apresentação	Pó seco a vácuo pronto para reconstituição	Solução estéril injetável transparente e incolor a amarelo-claro
Reconstituição	Reconstituir o frasco seco a vácuo com solução injetável de cloreto de sódio a 0.9e sem conservante	Oribti para uso; não há necessidade de reconstituição; pode ser diluído com soro fisiológico
Armazenamento	Frasco fechado: entre 2-8°C. Injeção reconstituída: entre 2-8°C para ser usado até 24h apos a reconstituição	Armazenar sob refrigeração entre 2-8°C, evitar agitar, congelar e expor à luz. A solução diluída com soro fisiológico deve ser usada em até 4h.
Validade	36 meses	Ver no frasco

Tabela 2 – Dosagem terapêutica e aplicação

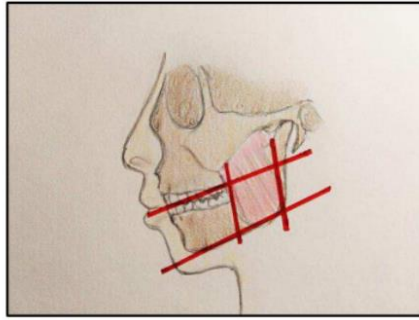


Figura 2 Perímetro de segurança do masséter. Adaptado de González *et alii.*, 2012.