

Natacha Betânia Alves Teixeira

**Toxina Botulínica, considerações em Medicina Dentária**

Universidade Fernando Pessoa – Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2014

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

Paulo Coelho

Natacha Betânia Alves Teixeira

**Toxina Botulínica, considerações em Medicina Dentária**

Universidade Fernando Pessoa – Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2014

Natacha Betânia Alves Teixeira

**Toxina Botulínica, considerações em Medicina Dentária**

*Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa*

*como parte dos requisitos para obtenção do grau de*

*Mestre em Medicina Dentária*

---

(Natacha Betânia Alves Teixeira)

## Resumo

A toxina botulínica (TB) foi durante muito anos considerada um promotor de doença. No presente é considerada um agente terapêutico versátil para o tratamento de distúrbios musculares.

O seu mecanismo de ação ocorre ao nível da fenda sináptica do músculo esquelético e leva a uma desnervação parcial e funcional dos neurónios motores, através da inibição da liberação do neurotransmissor de acetilcolina (Ach), juntamente com o bloqueio da libertação de outros neurotransmissores periféricos relacionados com a dor, que permite tenha uma ação antinociceptiva.

Este trabalho consiste numa revisão bibliográfica narrativa que tem como objetivos abordar a estrutura e a síntese da TB, o seu mecanismo de acção e os diferentes aspectos farmacológicos e imunológicos associados à sua utilização terapêutica e abordar as diversas indicações de utilização ao nível da medicina dentária, nomeadamente, desordens temporomandibulares, distonias oromandibulares, bruxismo, sialorreia, cefaleia tensional, sorriso gengival e pós-operatório cirúrgico.

As palavras-chaves utilizadas foram: “Botulinum Toxin”; “Botulinum Toxin Type A”; “Temporomandibular Disorders”; “Bruxism”; “Gummy Smile”; “Myofascial Pain”; “Sialorrhoea”; “Tension Headache”; “Oromandibular Distonia”; “Masseter Hypertrophy”; “Temporoamdbular Joint Disc Displacement”; “Temporomandibular Joint Luxation”; “Pain”; “Clinical Use”; “Mechanism Of Action”; “Safety And Efficacy” combinadas de diversas formas.

Nos últimos anos tem-se verificado o valor da TB no âmbito de diversas áreas da Medicina Dentária, no entanto, no seu enquadramento legal por parte da Ordem dos Médicos Dentistas, esta recomenda apenas a sua aplicação por parte de profissionais que tenham a devida formação e experiência.

## **Abstract**

Botulinum toxin (BT) was for many years considered a promoter of disease. At present it is considered a versatile therapeutic agent for the treatment of muscular disorders.

The mechanism of action of BT is at the level of the synaptic cleft of skeletal muscle and leads to a partial functional denervation of motor neurons by inhibiting the release of the neurotransmitter acetylcholine (Ach), together with blocking the release of other neurotransmitters related peripheral with pain, which allows it to have an antinociceptive action.

This work consists in a narrative literature review that aims to deal with the structure and synthesis of BT, its mechanism of action and different pharmacological and immunological aspects related to its therapeutic use and discuss the its different uses in dentistry like in temporomandibular disorders, oromandibular dystonias, bruxism, drooling, tension headache, gummy smile surgery and postoperatively.

The keywords used were: “Toxin Botulinum”; “Botulinum Toxin Type A”; “Temporomandibular Disorders”; “Bruxism”; “Gummy Smile”; “Myofascial Pain”; “Sialorrhoea”; “Tension Headache”; “Oromandibular Distonia”; “Masseter Hypertrophy”; “Temporoamdibular Joint Disc Displacement”; “Temporomandibular Joint Luxation”; “Pain”; “Clinical Use”; “Mechanism Of Action”; “Safety And Efficacy” combined in various ways.

In recent years BT has been used within various dentistry areas with success, however in a legal point of view, the Portuguese Dental Association leaves the recommendation that its use must be restrict to the professionals who have proper training and experience.

## **Dedicatórias**

Mãe, por teres influenciado o meu futuro!

Para o meu querido Fábio...

## **Agradecimentos**

"Cada um que passa na nossa vida passa sozinho, pois cada pessoa é única, e nenhuma substitui outra. Cada um que passa na nossa vida passa sozinho, mas não vai só, nem nos deixa sós. Leva um pouco de nós mesmos, deixa um pouco de si mesmo. Há os que levam muito; mas não há os que não levam nada. Há os que deixam muito; mas não há os que não deixam nada. Esta é a maior responsabilidade de nossa vida e a prova evidente que duas almas não se encontram ao acaso."

Saint-Exupéry

Seguramente este espaço limitado não me permite agradecer, como devia, a todas as pessoas que me ajudaram, directa ou indirectamente, a cumprir os meus objectivos e a realizar esta etapa da minha formação académica. Desta forma, deixo apenas algumas palavras, poucas, contudo com um profundo sentimento de reconhecido agradecimento.

Especialmente a Deus, por me ter capacitado, e por ter colocado pessoas tão especiais ao meu lado.

À minha mãe, o meu infinito agradecimento e o meu muito obrigada por todo o amor e dedicação; obrigada por proporcionares estes cinco anos, apesar de tantas dificuldades que te fiz passar; obrigada por sempre acreditar em mim; e obrigada por colocares de lado alguns dos teus sonhos, e por teres feito do meu sonho o nosso sonho!

Ao meu namorado, Fábio, por ser tão importante na minha vida. Devido ao teu companheirismo, amizade, paciência, compreensão, apoio, alegria e amor, esta caminhada tornou-se mais doce.

Aos meus tios, tias, primos e primas, pela presença nos momentos importante, pelo incentivo e apoio, o meu muito obrigada.

Aos amigos de sempre, obrigada pela amizade!

A nível académico são algumas pessoas que merecem o meu agradecimento:

Aos amigos de curso, obrigada pelos momentos divididos e por tornarem mais leve aqueles tantos dias de estudo. Foi bom poder contar com vocês!

À Mestre Cláudia Barbosa, um agradecimento especial, não só pelos conhecimentos transmitidos, mas também por toda a disponibilidade, dedicação e paciência dedicada a este trabalho.

Finalmente o agradecimentos a todos os Professores; o vosso conhecimento e experiência foram determinantes no decorrer deste percurso, permitindo construir as bases da minha carreira profissional.

A todos, o meu muito obrigada!

## Índice

ÍNDICE DE ABREVIATURAS .....	xii
ÍNDICE DE TABELAS .....	xv
I. Introdução .....	1
II. Desenvolvimento .....	3
II.1. Materiais e Métodos .....	3
.....	4
II.2. Toxina Botulínica .....	4
II.3. Farmacologia .....	7
II.3.i. Síntese e estrutura .....	8
II.3.ii. Mecanismo de ação.....	9
II.3.iii. Término da ação da Toxina Botulínica .....	13
II.3.iv. Absorção e difusão da Toxina Botulínica.....	15
II.4. Propriedades imunológicas da Toxina botulínica.....	17
II.5. Segurança e dose letal e insucesso terapêutico.....	19
II.6. Contra-indicações e reações adversas.....	22
III. Indicações clínicas Toxina Botulínica tipo A.....	25
III.1. Desordens Motoras.....	26
III.1.i. Bruxismo .....	26
III.1.ii. Distonia oromandibular.....	28
III.2. Desordens Temporomandibulares .....	30
III.2.i. Dor miofascial.....	30
III.2.ii. Hipertrofia do músculo masseter .....	32
III.2.iii. Deslocamento/ Anteposição discal .....	33
III.2.iv. Luxação da articulação temporomandibular.....	36
III.3. Sialorreia .....	38

III.4. Sorriso Gengival.....	39
III.5. Cefaleia tensional .....	43
III.6. Pós operatório cirúrgico .....	45
IV. Produtos comercializados .....	45
IV.1. Posologia.....	47
V. Legislação em Portugal para a utilização da Toxina Botulínica pelos Médicos Dentistas. ...	50
VI. Conclusão.....	53
VII. Bibliografia.....	54

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

1 ½” – medida de comprimento

Ach – Acetilcolina

ATM – Articulação Temporomandibular

Cc – Centímetro cúbico

Cm- Centímetros

COOH- Ácido carboxílico

DL50 – Dose letal

DTMs – Desordens Temporomandibulares

ELISA - Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

EMG – Electromiografia

EUA - Estados Unidos da América

FDA - Food and Drug Administration

G – gauges – medida de calibre

Infarmed - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde.

$K^+$  - Potássio

kDa – KiloDalton

Kg – Quilograma

$Na^+$  - Sódio

NaCl - Cloreto de sódio

Ng - nanogramas

°C – graus Celcius

OMD – Ordem dos Médicos Dentistas

PANs - Proteínas de associação à neurotoxina

PGs – Pontos de Gatilho

SDM – Síndrome da Dor Miofascial

SNARE(s) - Soluble NSF attachment receptor

TB – Toxina Botulínica

TB-A – Toxina Botulínica do tipo A

TB-B – Toxina Botulínica do tipo B

TENS – Estimulação Elétrica Transcutânea

U – Unidades

VAS - Escala Visual Análoga

## ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Características das apresentações comerciais da TB-A, TB-B.(Adaptado Benecke, 2012). .....	21
<b>Tabela 2.</b> Estudo sobre a classificação de sorriso gengival com base na área de exposição gengival ( Adaptado de Mazzuco & Hexsel, 2010). .....	42
<b>Tabela 3.</b> Principais critérios de inclusão e exclusão para uso TB-A no caso de Cefaleia tensional (Adaptado de Colhado et al., 2009). .....	44
<b>Tabela 4.</b> Nomes genéricos da TB aprovados pela FDA (Adaptado de Lillo & Haro, 2014). ....	46
<b>Tabela 5.</b> (Adaptado do Simposium Terapêutico & Prontuário terapêutico, 2013). .....	48

## I. Introdução

A descoberta da toxina botulínica (TB) e o seu desenvolvimento como agente terapêutico para várias condições patológicas tem início no século XVIII, e ainda esta em expansão (Bachur *et al.*, 2009).

Esta é uma neurotoxina que provém da lise da bactéria gram-positiva chamada *Clostridium Botulinum*. A TB pode ser discriminada serologicamente nos seus sete tipos (A, B, C, D, E, F e G). No entanto só iremos abordar o serotipo A, por ser a mais utilizada na nossa prática clínica (Antonia *et al.*, 2013).

A TB é uma proteína, com uma estrutura molecular formada por uma cadeia peptídica simples composta por 3 porções: a cadeia pesada (H) com dois domínios, o de ligação (Hc) e o domínio de translocação (Hn), e a cadeia leve (L). Estas porções desenvolvem desiguais papéis no mecanismo de acção da toxina. Este mecanismo caracteriza-se pelo bloqueio da libertação do neurotransmissor de acetilcolina (Ach) no terminal nervoso, contribuindo assim, para uma diminuição da contracção muscular. Os resultados clínicos principiam entre o terceiro e décimo dia após a aplicação, com efeito supremo durante a 2 e a 3 semana, com duração por um intervalo de 6 semanas a 6 meses (Piovesan, 2010; Yoon *et al.*, 2010).

A toxina botulínica do tipo A (TB-A) tem demonstrado ainda eficácia nos processos algícos, com ou sem hiperatividade muscular (Colhado *et al.*, 2009; Antonia *et al.*, 2013).

Todas estas razões impulsionaram a investigação do seu potencial neuroparalisante e analgésico nas diversas condições que envolvem a articulação temporomandibular (ATM) e os tecidos adjacentes (Jaspers *et al.*, 2011).

A dor na região orofacial que tanto caracteriza este grupo heterógeno de condições patológicas designadas de desordens temporomandibulares (DTMs) pode ter como génese a

hiperatividade dos músculos da mastigação, do mesmo modo que pode desencadear um processo inflamatório crónico (Türp *et al.*, 2007).

O agente terapêutico ideal teria de possuir um perfil de efeitos secundários raros, temporários bem como toleráveis. O produto biológico de TB-A apresenta estas características (Lillo & Haro, 2014).

Este trabalho consiste numa revisão bibliográfica narrativa que tem como objetivos abordar a estrutura e a síntese da TB, o seu mecanismo de ação e os diferentes aspectos farmacológicos e imunológicos associados à sua utilização terapêutica e abordar as diversas indicações de utilização ao nível da medicina dentária, nomeadamente, desordens temporomandibulares, distonias oromandibulares, bruxismo, sialorreia, cefaleia tensional, sorriso gengival e pós-operatório cirúrgico.

No âmbito do Mestrado Integrado de Medicina Dentária, da Universidade Fernando Pessoa, foi realizada a seguinte dissertação, “Toxina Botulínica, considerações em Medicina Dentária”.

Este tema foi escolhido devido à sua forte presença e expansão na Medicina Dentária, e à curiosidade que esta substância desperta, uma vez que evoluiu do conceito de veneno a ferramenta clínica. Não obstante, como futura Médica Dentista, todavia detentora do conhecimento acerca da morfologia das estruturas da cabeça e pescoço, além do mais, apta a tratar as diversas patologias que acometem a cavidade oral e as estruturas adjacentes, inclusivamente as desordens músculo-esqueléticas que investem esta mesma região.

Logo, a evolução do conhecimento das inúmeras possibilidades de uso desta toxina com finalidade terapêutica motivou, o desenvolvimento desta dissertação que tem como objetivo relatar os principais usos TB-A na prática clínica da Medicina Dentária.

Assim nas diversas áreas da medicina dentária, um agente terapêutico tal como a TB-A, que conseguia provocar a paralisia temporária da atividade muscular local poderá ser

utilizada como alternativa à terapêutica convencional ou como meio adjuvante da mesma, nas seguintes patologias:

1. Hiperatividade muscular
  - a. Distonias
2. Sistema nervoso autónomo
  - a. Sialorreia
3. Sistema nervoso aferente/dor
  - a. Cefaleia tensional
  - b. DTMs
  - c. Bruxismo
  - d. Dor miofascial

## **II. Desenvolvimento**

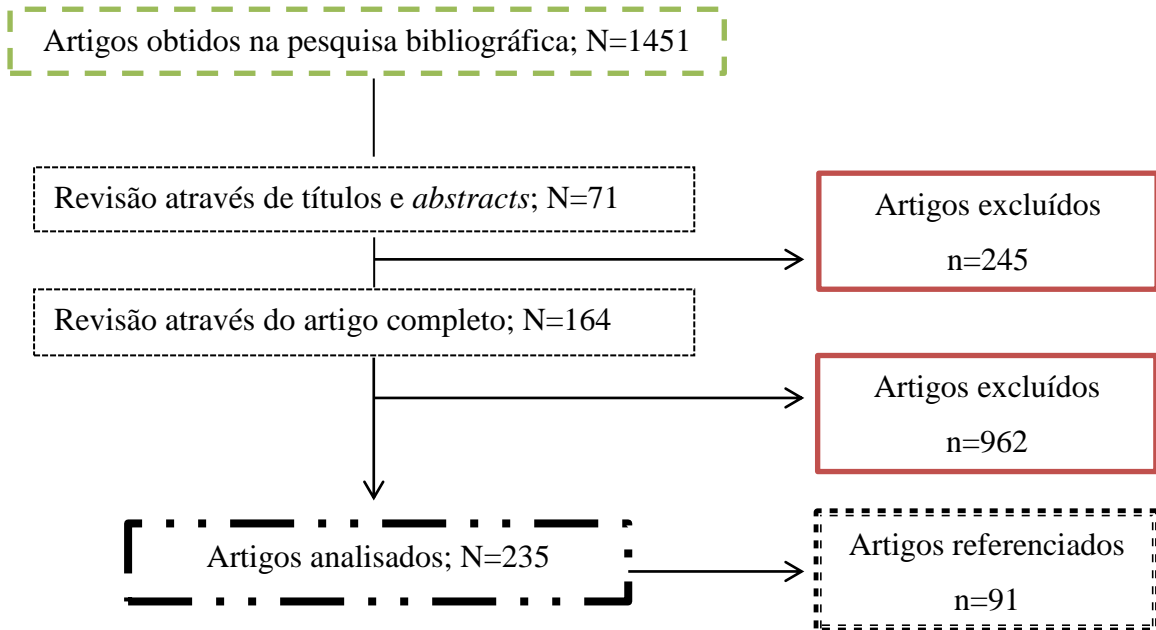
### **II.1. Materiais e Métodos**

Para a elaboração deste trabalho foi realizada uma pesquisa bibliográfica entre Novembro de 2013 e Junho de 2014, sem restrição linguística, no motor de busca on-line da Pubmed (Medline), Science Direct e B-on, com restrição temporal (2009 a 2014).

As palavras-chaves utilizadas foram: “Botulinum Toxin”; “Botulinum Toxin Type A”; “Temporomandibular Disorders”; “Bruxism”; “Gummy Smile”; “Myofascial Pain”; “Sialorrhoea”; “Tension Headache”; “Oromandibular Distonia”; “Masseter Hypertrophy”; “Temporoamdbular Joint Disc Displacement”; “Temporomandibular Joint Luxation”; “Pain”; “Clinical Use”; “Mechanism Of Action”; “Safety And Efficacy” e foram associadas de múltiplas formas.

Para a revisão bibliográfica, recorreu-se a artigos de estudo de caso, estudos clínicos e artigos de revisão. Estes obtidos nas revistas disponíveis na biblioteca on-line da Universidade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa, Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto, bem como, na Faculdade de Farmácia da Uni-

versidade do Porto. Além disso, recorreu-se a uma pesquisa manual, nas bibliotecas na Universidade de Ciências da Saúde da U.F.P. e na Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto, em livros de Medicina Dentária, respectivamente nas áreas de oclusão e Farmacologia, e teses que se relacionam com o tema em questão.



## II.2. Toxina Botulínica

A descoberta da toxina botulínica (TB) e o seu desenvolvimento numa droga útil e ím- par remonta ao século XVIII, com o relato de uma intoxicação alimentar fatal no Reino de Württemberg, na Alemanha (Bachur *et al.*, 2009). A pobreza deste tempo, em que reinava a guerra napoleónica (1795-1813), negligenciou as medidas sanitárias impres- cindíveis para o controlo do fabrico rural de alimentos, favorecendo a epidemia, que mais tarde ficou conhecida por “Botulismo” (Bachur *et al.*, 2009). Considerado letal por muitos séculos, suscitou várias investigações acerca da possível fonte causadora da adulteração (Antonia *et al.*, 2013).

A história tão aclamada da TB tem o seu início com a sua descoberta pela parte do poeta e médico alemão Christian Andreas Justinus Kerner (1786-1862), ao descrever o seu primeiro caso de intoxicação alimentar fatal em 1817 (Piovesan, 2010). Além da descoberta, foi ainda capaz de relatar, de forma apurada, os sintomas musculares e os detalhes clínicos dos distúrbios: midríase, xerostomia, diplopia, queixas gastrintestinais e progressiva paralisia do músculo, ao mesmo tempo que a referência como “*Desordem de Kerner*” (Gonçalves, 2013; Piovesan, 2010; Bachur *et al.*, 2009).

Apenas em 1870, Muller, outro médico alemão, descreve a síndrome como *Botulismo*, termo proveniente do latim *botulus*, que significaria «enchido» (Gonçalves, 2013; Majid, 2010). No entanto, até esse momento, Justinus Kerner ainda não saberia que a toxina seria produzida por um microorganismo, suspeitando que a mesma possuísse origem animal (Majid, 2010).

Inúmeras teorias foram propostas até que em 1895, o microbiologista Emile Pierre Marie Van Ermengem (1851-1922), enquanto investigava um surto de botulismo ocorrido em Ellezelles, Bélgica, correlacionou o surto com um microorganismo anaeróbio, encontrado na carne de porco salgada e crua e o tecido *post mortem* das vítimas que a consumiram. Emile Ermengem isolou com sucesso os esporos do bacilo anaeróbio, ao qual chamou de *Bacillus botulinum*, e provou que este se tratava de uma toxina após introduzir a doença em animais de laboratório (Antonia *et al.*, 2013; Bachur *et al.*, 2009; Gonçalves, 2013; Majid, 2010; Jaspers *et al.*, 2011; Piovesan, 2010).

Atualmente, sabe-se que esta bactéria produz sete neurotoxinas e, portanto, existem diferentes subtipos serológicos (Antonia *et al.*, 2013). Segundo Piovesan (2010), Georgina Burke, em 1919, identificou dois tipos serológicos do *Bacillus botulinum* (tipo A e tipo B), os restantes subtipos foram identificados mais recentemente (Piovesan, 2010).

No ano de 1920, Herman Sommer e seus colaboradores conseguiram um concentrado de TB tipo A (TB-A), por meio de um suplemento ácido a uma cultura de bactérias de *Bacillus botulinum* (Silva, 2011).

Em 1946, a TB-A foi purificada na forma cristalina, pelos investigadores do laboratório de Fort Detrick, sendo este método usado, só mais tarde, por Edward Schantz, de forma a conceber uma primeira amostra de TB de uso humano (Chen, 2012; Silva, 2011; González, 2007).

Desde os estudos de Justinus Kerner em 1822, era especulada a hipótese do uso da TB com propósito terapêutico (Bachur *et al.*, 2009; Shahidi *et al.*, 2013).

A descoberta de Burger *et al.* em 1949, revelou que a toxina produzida pela bactéria gram-positiva bloqueava a secreção de Ach na junção neuromuscular, lançando as bases teóricas para o desenvolvimento desta como uma ferramenta terapêutica (Piovesan, 2010; Antonia *et al.*, 2013).

No final dos anos 60, início dos 70, Alan Scott traduz a hipótese em realidade ao estudar a toxina em primatas, de modo a minorar o excesso da atividade da musculatura periocular, para o tratamento do estrabismo (Bachur *et al.*, 2009; Gonçalves, 2013; Majid, 2010). Alguns anos depois (1977-1981), Scott publicou os resultados do tratamento do estrabismo em humanos (Bachur *et al.*, 2009; Jankovic & Brin, 1997).

A investigação acerca do potencial de uso da TB como arma biológica foi intensificada durante as duas guerras mundiais. Em 1972, o Presidente Nixon assina a Convenção das Armas Biológicas e Tóxicas, responsável pelo encerramento da investigação de agentes biológicos, que tinham como fim uma utilização bélica, não sendo suficiente para terminar as investigações sobre a mesma, com vista ao uso medicinal (Majid, 2010).

Em 1987, o *Bacillus botulinum* é renomeado, passando então a ser chamado de *Clostridium botulinum*, microorganismo produtor da TB (Antonia *et al.*, 2013; Jaspers *et al.*, 2011).

Mais tarde, em 1989, a TB-A foi aprovado como Botox® pela *Food and Drug Administration (FDA)*, dos Estados Unidos da América, para o tratamento de desordens do movimento. Já em 1990, no mesmo país, o consenso do *National Institutes of Health*

abrange a TB na lista de medicamentos seguros e capazes, fundamentado em evidências clínicas (Binder *et al.*, 1998; Bachur *et al.*, 2009; Jaspers *et al.*, 2011; Gonçalves, 2013).

No ano de 1992, Giampetro Schiavo e seus colaboradores descobriram que a neurotoxina funciona como uma enzima metaloprotease, com ação específica sob a proteína SNARE (soluble NSF attachment receptor), envolvida na exocitose de vesículas sinápticas nos terminais nervosos (Piovesan, 2010; Sim, 2011). A destruição destas proteínas pré-sinápticas é a base para a ação da TB sobre a liberação de neurotransmissores (Colhado *et al.*, 2009).

Com base nos relatos históricos, podemos ir de encontro com Claude Bernard, 1885, ao mencionar que “*Venenos podem ser empregues como uma forma de destruição da vida ou como agentes de tratamento de doenças*” (Bernard, 1927).

### **II.3. Farmacologia**

As neurotoxinas botulínicas são proteínas derivadas da bactéria *Clostridium Botulinum*, organismo gram positivo, anaeróbio, sendo considerada a mais potente toxina que se tem conhecimento. Atualmente, sabe-se que quatro espécies diferentes de *Clostridium* (*Botulinum*, *Argentinense*, *Butyricum*, *Baratti*) são as responsáveis pela síntese dos sete diferentes serotipos da TB. As TB são produzidas por fermentação de *Clostridium botulinum* e são classificadas em oito subtipos de exotoxinas, das quais sete são neurotoxinas (Poulain *et al.*, 2008; Colhado *et al.*, 2009).

Estas neurotoxinas têm sido aproveitadas clínica e terapêuticamente para uma série de contextos patológicos (Sim *et al.*, 2011).

Como produto biológico, é tipicamente injetada em músculos, atuando localmente, a fim de inibir a liberação exocítica de vesículas sinápticas, contendo Ach, nos terminais nervosos colinérgicos, na junção neuromuscular. Em consequência disso, verifica-se que inibe as contrações musculares (Ngeow *et al.*, 2010). Além disso, ainda é competente para inibir a liberação de neurotransmissores pré-ganglionares e pós-ganglionares

do terminal do nervo periférico colinérgico do sistema nervoso autónomo, onde inibem as secreções glandulares. Acrescente-se o fato de poderem ainda inibir a libertação de peptídeos inflamatórios em terminações de dor (Piovesan, 2010).

### II.3.i. Síntese e estrutura

O *Clostridium Botulinum* produz a TB como um complexo de proteínas que contém proteínas não tóxicas. Como exemplo das mesmas, possuímos a proteína hemaglutinina e não-hemaglutinina, assim como a própria TB (Chen, 2012).

O tipo e número de proteínas não toxinas, são determinados pelo subtipo de bactéria, sendo que estas proteínas do complexo (proteínas de associação à neurotoxina- PANs), simultaneamente com a neurotoxina, fazem oscilar o peso da massa molecular entre aproximadamente 300.000 KiloDalton (kDa) e 900.000 kDa. É importante também destacar que o peso molecular das proteínas apresenta-se como um fator determinante na difusão destas toxinas e na intensidade da sua toxicidade (Frevert & Dressler, 2010).

As neurotoxinas encontram-se tradicionalmente classificadas em sete serotipos imunologicamente distintos, produzidos pelos vários subtipos de *Clostridium* denominados, de A a G, e cada um deles produz uma neurotoxina distinta (BT- A, -B, -C<sub>1</sub>, -D, -E, -F, -G) que inibe a libertação da Ach nos terminais nervosos. Contudo, apenas os tipos A e B são comercialmente disponíveis, enquanto os tipos C e F têm sido testados em seres humanos, a título experimental, ainda sem utilização clínica (Majid, 2010).

As sequências de aminoácidos, contidas nas neurotoxinas de cada serotipo, podem diferir de 0,9% a 36% , representando, assim, distintos subtipos/variantes genéticas do mesmo serotipo. Assim sendo, o alvo proteico intracelular e as suas características, bem como a potência toxicológica de cada serotipo, variam substancialmente, dividindo-se em distintos grupos (Whitemarsh *et al.*, 2013):

- Grupo I: Toxinas A, B e F
- Grupo II: toxinas B, E e F

- Grupo III: Toxinas C e D
- Grupo IV: Toxina G

As neurotoxinas são sintetizadas como uma cadeia peptídica singular inactiva, com um peso molecular de aproximadamente 150.000 kDa e com pouca actividade biológica. Proteases *clostridiais* clivam esta cadeia simples numa cadeia leve (L= light), de cerca de 50.000 kDa, e numa cadeia pesada (H = heavy), de aproximadamente 100.000 kDa, ligadas entre si por uma ligação dissulfídica (S-S). Esta representa a molécula de duas cadeias, que exhibe actividade biológica (Chen, 2012).

### II.3.ii. Mecanismo de ação

O mecanismo clássico de ação da TB foi descrito pela primeira vez no final de 1970, início de 1980, evoluindo ao longo dos anos (Simpson, 1981).

Na sua ausência, a análise da transmissão sináptica mostra que o axónio, para além do sinal eléctrico, remetido pelo cérebro aos músculos, carrega todo um aparelho bioquímico, necessário para que a transmissão do potencial de ação do neurónio motor despolarize a terminação nervosa pré-sináptica, estimulando o influxo de cálcio no citoplasma da terminação nervosa, incitando a libertação do neurotransmissor: Ach, sintetizado no citoplasma a partir da acetil-coA e colina, através da enzima catalítica colina acetiltransferase, e armazenada em vesículas na região pré-sináptica (Jaspers *et al.*, 2011; Dressler *et al.*, 2005; Bachur *et al.*, 2009; Bueno, 2006).

A libertação do neurotransmissor é mediada pela fusão das vesículas sinápticas, contendo Ach, com as proteínas do complexo SNARE associado à membrana vesicular pré-sináptica (Bachur *et al.*, 2009; Dressler *et al.*, 2005; Jaspers *et al.*, 2011; Climent *et al.*, 2013; Piovesan, 2010). Estas proteínas associadas às vesículas medeiam a libertação de Ach para a membrana pós-sináptica, desencadeando a contração muscular (Gonçalves, 2013; Bueno, 2006).

Segundo Bachur *et al.* (2009), o mecanismo de acção, através do qual a TB exerce os seus efeitos a nível molecular, obedece a uma sequência de três eventos, após a inoculação das moléculas de TB (como uma cadeia polipeptídica singular inativa), que inclui:

1-Interiorização por endocitose da TB,

2- Redução da ligação dissulfídica e translocação da cadeia (L),

3-Proteólise das SNARES.

A porção ativa da TB está inicialmente protegida por um complexo proteico que a circunda: o complexo neurotoxina hemaglutinina. Após a inoculação da TB no músculo, este invólucro proteico protetor desintegra-se, expondo a porção ativa da molécula de neurotoxina (Gonçalves, 2013; Bachur *et al.*, 2009; Jaspers *et al.*, 2011). A porção da cadeia pesada (H), mais propriamente a porção Hc da neurotoxina, contém o domínio responsável pela especificidade da toxina para os terminais dos nervos colinérgicos pré-sinápticos, através da porção COOH, permitindo o reconhecimento e ligação neuroespecífica aos recetores de superfície (gangliosídeos e glicoproteicos) da membrana plasmática. É então que a TB é internalizada para o citoplasma do neurónio dentro da vesícula (Chen, 2012). Após entrar na vesícula, a neurotoxina necessita de atingir o local alvo, de modo a cumprir a ação desejada (Chen, 2012). De forma a expor a sua porção ativa, a TB requer uma modificação na estrutura terciária, que reside na conversão desta em duas cadeias polipeptídicas, uma cadeia pesada (H) e uma cadeia leve (L), através do mecanismo de subtração de ligações dissulfídicas (protéase-sensíveis), mediante acidificação intracelular, por meio de protéases bacterianas (Loureiro, 2009). Contudo, a taxa de separação das cadeias é distinta e dependente do serotipo: tipo A separa 90%-95%, enquanto o tipo B separa apenas 70% (Sim *et al.*, 2011).

A mesma ligação dissulfídica tem como papel crucial iniciar todo este processo, uma vez que proporciona a penetração na célula. Sempre que a ligação dissulfídica é quebrada, antes de ser internalizada na célula, a cadeia leve não atravessa a membrana do terminal do axónio, levando à perda total da toxicidade. Por outro lado, quando a toxina

entra em contato com célula, sem ser sujeita a qualquer desagregação da ligação, a TB é em seguida interiorizada, através de endocitose mediada pelo recetor, e uma vesícula de natureza desconhecida, contendo a toxina, é formada dentro da terminação nervosa (Bachur *et al.*, 2009; Ribeiro, 2005; Climent *et al.*, 2013; Chen, 2012). Agora a cadeia molecular da neurotoxina é composta por três porções, com uma massa molecular de 50.000 kDa cada, a saber: Hc, Hn e L, também designadas de “BONTOXILYSIN” (Silva, 2011; Sposito, 2004; Dressler, 2005). Estas porções desenvolvem desiguais papéis no processo de intoxicação celular e resultante bloqueio funcional (Sposito, 2004; Silva, 2011; Gonçalves, 2013; Dressler, 2005; Bachur *et al.*, 2009):

Segundo Bachur et al. (2009) a mudança conformacional na estrutura da TB faz com a cadeia pesada motive a translocação da porção NH<sub>2</sub> da cadeia leve, com toxicidade intracelular (Chen, 2012), para o citosol, através da formação de poros que se comportam como canais de voltagem Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> (Bachur *et al.*, 2009).

Uma vez no citosol, mais propriamente na junção neuromuscular, a cadeia leve demonstra conter o domínio bloqueador de transmissão da ação do neurotransmissor ao atuar sobre uma endopeptidase dependente de zinco, que procede à clivagem das proteínas de fusão (VAMP, SNAP-25, Syntaxin) do complexo SNARE, necessárias ao mecanismo de libertação da Ach para a fenda sinática (Climent *et al.*, 2013).

Pelo contrário, a TB atua sem afetar a condução neural de sinais elétricos, a síntese ou o armazenamento de Ach, apenas inibindo a sua libertação (Sim *et al.*, 2011; Antonia, 2013; Okajima *et al.*, 2013; Shahidi, 2013; Persaud *et al.*, 2013; Piovesan, 2010).

A particularidade é que as diferentes toxinas têm atividade farmacológica semelhante, no entanto, a alta afinidade para os alvos proteicos varia consoante as propriedades serológicas da TB, (Gonçalves, 2013) clivando as proteínas de fusão do complexo SNARE em desiguais pontos. As TB da cadeia leve A, C e E atuam nas proteínas da membrana pré-sináptica, clivando a proteína sinaptossomal, com peso molecular de 25.000 kDa (SNAP-25). As TB do tipo C podem também clivar a syntaxin. Por outro lado, as TB do tipo B, D, F e G clivam a vesícula associada à membrana proteica (VAMP) (Sim *et al.*,

2011; Bachur *et al.*, 2009; Climent *et al.*, 2013; Mustafa *et al.*, 2013; Gonçalves, 2013; Piovesan, 2010).

Entre estes, a TB-A tem uma ação mais prolongada, devido à capacidade para clivar o SNPA-25, por um período de tempo consideravelmente maior (Chen, 2012).

Podemos verificar então que apesar de todos os serotipos apresentarem o mesmo mecanismo de ação, suprimem a secreção de Ach nas terminações nervosas, porém cada serotipo destrói diferentes domínios da proteína SNARE, pelo que o local de atuação e a eficácia são diferentes (Bachur *et al.*, 2009; Sim *et al.*, 2011; Majid, 2010; Michael, 2011).

Desta forma, a interação com a cadeia peptídica a ser clivada, atribui à toxina a especificidade que lhe é característica (Silva, 2011).

Nos últimos anos, uma quantidade crescente de evidências comprovam os efeitos antinociceptivos possíveis da TB-A nos processos algícos, com origem não necessariamente na hiperatividade do músculo (Colhado *et al.*, 2009; Antonia *et al.*, 2013).

O mesmo mecanismo antinociceptivo pode ser explicado pelo fato das células lesadas e fibras aferentes libertarem uma série de neurotransmissores químicos intracelulares para além da Ach (Antonia *et al.*, 2013).

A especificidade da TB-A para neurónios colinérgicos é prestada por recetores específicos na membrana do terminal nervoso motor. Estes, na presença de TB-A, permitem inibir neurotransmissores, que contribuem para a formação de um ambiente complexo, responsável pela inflamação neogénica, incluindo o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (PRGC), com efeitos diretos sobre a excitabilidade de fibras sensoriais simpáticas, a adrenalina e a noradrenalina. Todos estes conduzem a benefícios em relação à sintomatologia dolorosa. ATB-A afeta a secreção da substância P, neuropeptídeo envolvido na gênese de distúrbios da dor, e diminui a secreção de glutamato (Sim, 2011; Júnior *et al.*, 2009; Piovesan, 2010; Antonia *et al.*, 2013; Lillo & Haro, 2014).

O mecanismo de ação com que a TB-A atua é idêntico ao observado nas sinapses colinérgicas, mais precisamente por clivagem do recetor TRPV1, associado às proteínas do complexo SNARE (Lillo & Haro, 2014).

Entretanto, inúmeras células nervosas são desprovidas de recetores extracelulares específicos, responsáveis pela internalização da TB-A, o que as torna pouco eficientes. Resta à TB-A uma via de entrada alternativa, no terminal nervoso, através de vias pinocitóticas (Sim, 2011; Aoki, 2005).

Sugere-se que as propriedades analgésicas atribuída à TB fazem parte de um mecanismo de analgesia mais complexo, que vai além do relaxamento muscular, sendo um mecanismo multifactorial (Colhado *et al.*, 2009).

Segundo Colhado *et al.* (2009), a TB pode enfraquecer seletivamente a musculatura com sintomatologia dolorosa e suspender o ciclo espasmo-dor, possibilitando o alívio sustentado da dor. Além disso, possibilita ao paciente a concretização de exercícios físicos vitais para a recuperação.

A redução dos processo algícos devido ao relaxamento muscular, têm mostrado ser mais eficientes com a TB-A, quando comparada com injeções com Lidocaína, associada a corticóides ou acupuntura (Sevilha *et al.*, 2011).

Mais especificamente, em correspondência à dor, inúmeras publicações têm apontado para eficácia e segurança da TB-A no tratamento da cefaleia tensional, assim como da dor miofascial (Colhado *et al.*, 2009).

### **II.3.iii. Término da ação da Toxina Botulínica**

Em termos clínicos, a TB induz o bloqueio prolongado da transmissão nervosa ao ligar-se aos neurónios pré sinápticos na primeira hora de ação, de forma específica e irreversível, com subsequente relaxamento muscular (Oliveira *et al.*, 2013; Yoon *et al.*, 2010).

Contudo, a inibição da exocitose de Ach pela TB é provisória e a neurotransmissão é retomada (Bachur *et al.*, 2009).

O processo de retorno funcional do músculo que recebeu a TB ainda não está completamente elucidado, contudo sabe-se que depende de alguns fatores (Silva, 2011; Bachur *et al.*, 2009). As evidências indicam que a mesma, quando inoculada no músculo esquelético, principia a sua ação de parestesia entre o terceiro e décimo dia após a aplicação, com efeito supremo durante a 2 e a 3 semana, perpetuando esse efeito por um intervalo de 6 semanas a 6 meses ou mais, em conformidade com a resposta individual, condição clínica, dose e serotipo da neurotoxina administrada (Piovesan, 2010; Yoon *et al.*, 2010).

Inicialmente a atividade muscular surge graças a uma extensa formação amplificada de novas terminações nervosas colaterais no axónio principal, que se estendem pela superfície muscular, até formarem uma nova conexão sináptica física com a junção neuromuscular, a fim de restabelecer a transmissão neuromuscular ao nível dos terminais da placa motora na junção neuromuscular. Estes novos axónios colaterais são ativos aos 28 dias e toda a condução nervosa passa através destas novas fibras (Sidebottom, 2012; Gonçalves, 2013; Jaspers *et al.*, 2011; Loureiro, 2009). Este fenómeno é conhecido como “end sprouting”, sendo reversível, e desaparecendo gradualmente com o desaparecimento da TB (Oliveira *et al.*, 2013). Em paralelo à recuperação da junção neuromuscular original, dá-se a recuperação da atividade exocítica, através do desenvolvimento de novos recetores para a Ach e a debilidade previamente instalada, reverter-se, caracterizando-se por uma desnervação química temporária (Silva, 2011). Há ainda outra possibilidade que se dá através da regeneração das SNAREs (Sim, 2013).

Quando o efeito da TB cessa, de forma a conservar os efeitos terapêuticos, é necessário proceder a repetição da administração de TB, pois a sua ação é limitada no tempo (Jaspers *et al.*, 2011; Gonçalves, 2013; Ribeiro, 2005).

### II.3.iv. Absorção e difusão da Toxina Botulínica

A aplicação local intramuscular de uma diluição de TB, antecede a rápida difusão no espaço intersticial, com destino nas terminações nervosas motoras dos músculos esqueléticos (junção neuromuscular). Por sua vez, liga-se de tal maneira que apenas uma pequena quantidade da dose administrada passa para a circulação sanguínea, produzindo, assim, efeitos sistêmicos mínimos. Contudo, mostra dificuldade em penetrar a barreira hematoencefálica devido ao seu alto peso molecular. Esta não se vincula às proteínas do plasma e os seus metabolitos não são encontrados no sangue (Silva, 2011). A TB é absorvida através do trato digestivo, atingindo a corrente sanguínea e sendo transportada para os terminais neuromusculares. No caso de ocorrer absorção cutânea, a toxina é transportada pelo sistema linfático, sendo levada até aos terminais neuromusculares (Silva, 2011).

De maneira a avaliar aspetos relacionados à farmacocinética da TB, vários estudos foram conduzidos em diversos animais (Silva, 2011). Estudos *in vitro*, efetuados em ratos, apontam para uma elevada afinidade de conjugação aos terminais colinérgicos presentes na membrana pré-sináptica. Por outro lado, estudos realizados também numa amostra de ratos, expõem uma difusão lenta no músculo injetado, seguida de uma rápida metabolização a nível sistémico e excreção urinária. É relevante referir que, no músculo, a porção de substância marcada, restringe-se aproximadamente até metade, em cerca de 10 horas. Nas 24 horas pós injeção, 60% da substância marcada é excretada pela urina. A toxina vai metabolizar-se através da protease e os componentes moleculares transformam-se através dos circuitos metabólicos normais (Silva, 2011; Sposito, 2004).

É geralmente aceite que a difusão da TB ocorre, porém a extensão da disseminação e a sua importância clínica são disputadas por determinadas variáveis incluindo a composição de proteínas e tamanho molecular, bem como fatores de injeção, como por exemplo, volume, dose, o método de injeção (Brodsky *et al.*, 2012).

Outros estudos histológicos admitem que a distribuição sistémica das doses terapêuticas de TB-A seja diminuta. Estudos indicam que existem alterações das fibras musculares nas regiões bloqueadas, indicando um raio de ação da toxina a partir do ponto de injeção em média de 3 centímetros (cm), variando entre 2 a 4 cm (Sposito, 2004).

Os efeitos adversos associados à TB são geralmente de três tipos: devido dos efeitos esperados da neurotoxina, devido à difusão da neurotoxina para regiões vizinhas, e os resultantes da distribuição sistémica da toxina. A difusão da TB, além do músculo alvo, é de preocupação clínica devido ao potencial para efeitos locais e sistémicos, que resultam em enfraquecimento muscular longe do local desejado (Brodsky *et al.*, 2012). Contudo, dependendo da indicação clínica para a qual é utilizada, a difusão de TB pode ser vantajosa (Brodsky *et al.*, 2012).

Tem sido sugerido que a difusão de TB é influenciada por um leque de fatores, tais como a dose, a concentração, o volume, a agulha, a distância da ponta da agulha à junção neuromuscular, o número de injeções, seleção do músculo alvo e a composição das proteínas e o tamanho molecular da formulação de TB. No entanto, a dose, o volume e a precisão do posicionamento da toxina parecem ser os maiores contribuintes sobre o desfecho clínico, em que quanto maior for a dose, o volume ou falta de precisão na injeção do músculo alvo, maior o risco de difusão. Os restantes fatores relacionados com a injeção influenciam também a difusão, todavia em grau inferior (Brodsky *et al.*, 2012).

Com o objectivo de limitar a difusão, a fim de aumentar a precisão e ou para confirmar a localização adequada, imediatamente antes da injeção, diversas técnicas utilizam a eletromiografia (EMG), a estimulação elétrica transcutânea (TENS), ou a orientação através de ultrassom. Molloy e colegas (*cit. in.* Brodsky *et al.*, 2012) examinaram a precisão de localização muscular, sem orientação EMG, e descobriram que apenas 37% das tentativas de colocação de agulhas atingiram os músculos ou feixes musculares alvo, demonstrando a necessidade de orientação por EMG para a correta localização dos músculos injetáveis. Em contraste, os músculos superficiais, facilmente podem ser injetados, sem a necessidade de técnicas especiais (Brodsky *et al.*, 2012).

Os estudos em animais e humanos mostram que os produtos de TB não são intercambiáveis e que alguns produtos estão associados a uma maior difusão e a maiores taxas de eventos adversos relacionados com a difusão (Silva, 2011).

Deve notar-se que as zonas de alto risco, como o rosto, requerem uma dosagem mais conservadora e com um intervalo de difusão inferior. No entanto, a utilização de produtos com halo de difusão maiores poderão ser úteis para o tratamento de áreas que estão menos sujeitas a risco de complicações e ou para as indicações clínicas nas quais a maior rentabilidade do produto é desejada. Destaca-se que a estratégia ideal para difusão da mesma será aplicar um volume reduzido em músculos de menor dimensão e, em contrapartida, volumes superiores para grupos de músculos mais extensos (Silva, 2011; Spisito, 2004).

#### **II.4. Propriedades imunológicas da Toxina botulínica**

Por se tratar de um composto proteico inorgânico, o complexo polipeptídico da TB-A estimula a resposta imune e a formação de anticorpos (antineurotoxina botulínica) (Oliveira *et al.*, 2013; Colhado *et al.*, 2009). A presença destes anticorpos demonstra que, apesar do uso clínico da TB-A se elaborar através de administração local, a mesma se pode considerar como prova da sua presença sistémica (Colhado *et al.*, 2011).

A falência terapêutica encontra-se agregada de forma clara à dosagem, bem como ao intervalo de tempo entre as aplicações (Oliveira *et al.*, 2013). Estudos têm mostrado que 3-10% dos doentes desenvolvem anticorpos neutralizantes com efeitos nefastos a longo prazo que incluem a atrofia muscular (Sidebottom *et al.*, 2013).

Dois tipos diferentes de anticorpos podem formar-se após a exposição a produtos de TB: os anticorpos neutralizantes e não neutralizantes. Apenas o núcleo da TB é capaz de estimular a formação de anticorpos neutralizantes, por isso, quando o potencial imunogénico relativo de um produto de TB é calculado, apenas a massa do componente de 150.000 kDa do núcleo deve ser considerado. Isto pode ser referido como a "carga de

proteína antigénica" e é diferente da quantidade de proteína total da neurotoxina, a qual inclui a neurotoxina (núcleo) e PANs (Naumann *et al.*, 2013).

Os anticorpos neutralizantes, se presentes em títulos suficientes, podem inibir a actividade biológica da toxina, bloqueando a sua interacção com o seu recetor neuronal, conduzindo assim a problemas com a eficácia, e, finalmente, a fracasso do tratamento. Contudo, a antigenicidade é geralmente proporcional à carga da proteína e uma carga de proteína mais elevada, por dose de TB, tem sido identificada como um factor de risco para o aumento do título de anticorpos. O balanço das evidências, atualmente disponíveis na literatura publicada, sugerem que o desenvolvimento de anticorpos neutralizantes para TB são positivamente correlacionadas com a dose cumulativa em intervalos curtos (Benecke, 2012).

Em contraste, os anticorpos não neutralizantes são produzidos contra os PANs, podendo também unir-se ao núcleo de TB, não afectando a actividade biológica da toxina e, desta forma, não interferindo com a eficácia clínica do produto (Naumann *et al.*, 2013).

Além da formação de anticorpos, demais causas podem estar associadas à falha terapêutica, tanto primária (que ocorre quando um paciente sem tratamento prévio não responde a qualquer administração), quanto secundária (descreve a situação em que um paciente inicialmente responde a terapia, mas, em seguida, perde a capacidade de resposta clínica ao longo do tempo com tratamentos repetidos) (Oliveira *et al.*, 2013).

Sabe-se, contudo, que os anticorpos contra a TB-A não atuam sobre TB-B e que a TB-B tem um alvo distinto, na cadeia transportadora, que não é equivalente ao da TB-A, o que sugere uma estratégia para o tratamento dos indivíduos imunologicamente reativo à TB-A, ou seja, substitui a terapêutica com serotipos de TB-B (Colhado *et al.*, 2009). Este mesmo serotipo, TB-B, apresenta maior afinidade para as fibras do sistema autónomo (Sim, 2011).

A detecção de anticorpos por testes laboratoriais não prevê necessariamente o sucesso clínico ou fracasso do tratamento. Em geral, os produtos do tipo A de TB apresentam

baixos níveis clinicamente detetáveis de anticorpos quando comparados com outros produtos biológicos aprovados e disponíveis comercialmente para uso clínico (Naumann *et al.*, 2013).

Alguns autores mencionam que a presença de anticorpos não exige a perda da resposta, porém pode ser reversível (Oliveira *et al.*, 2013).

No momento presente, a estratégia aceita para mitigar a formação de anticorpos passa pelo uso de doses eficazes mais baixas, que produzem um efeito terapêutico significativo e que empregam o intervalo mais longo entre a injeção que é clinicamente aceitável (não inferior a 12 semanas), evitando o uso concomitante de preparações de marcas diversas (Sposito, 2004).

## **II.5. Segurança, dose letal e insucesso terapêutico**

As principais causas de falhas terapêuticas, tanto primárias como secundárias, resumem-se a (Oliveira *et al.*, 2013):

- Dose insuficiente de TB
- Inoculação do grupo muscular incorrecto
- Falha no armazenamento e manipulação
- Expectativas irreais por parte do paciente e ou Médico
- Progressão do distúrbio
- Formação de antineurotoxina
- Massa de carga proteica de TB
- Administração reiterada fora dos limites mínimos estipulados

A dose estimada de TB-A letal para 50% de uma população exposta (DL50), com base em resultados de estudos com primatas, para infiltração intramuscular, é estimada em 2500-3000U para um adulto de 70 kg, que corresponde a 35-40 U / kg (Majid, 2010).

A observação crítica dos fatos revela que todos os produtos biológicos de TB apresentam mecanismos de ação idênticos, contudo comportamentos farmacocinéticos, formulações e potenciais diferentes, requerendo dosagens diferentes e não existindo equivalência de dose entre elas (Oliveira *et al.*, 2013). Assim, cada fabricante determina o valor da dose letal, mediante o ensaio clássico DL50, por meio de ensaios próprios (Bitz, 2010). Contudo, a experiência clínica aconselha a não exceder as 300-400 U de TB numa dose única (González, 2007).

Benecke (*cit. in.* Frevert 2010) procurou estudar as propriedades físico-químicas do conteúdo de neurotoxina de cada agente, juntamente com a falta de padronização para medir a potência (atividade biológica, expressa em U/ng, em que 1U corresponde à dose letal em 50% dos ratos testados (DL50)), concluindo que a dose não pode ser simplesmente convertida entre marcas. Assim sendo, utilizou a técnica laboratorial mais sensível, ELISA, e descobriu que 100 U de Botox® (onabotulinumtoxinA), Dysport® (abobotulinumtoxin) e Xeomin® (incobotulinumtoxinA) continha 0,73 ng, 0,65 ng, e 0,44 ng de neurotoxina, respectivamente. Cálculos efectuados com base nesses dados mostraram que a maior actividade de neurotoxina específica foi encontrada em incobotulinumtoxinA (227 U/ng), seguido por abobotulinumtoxin (154 U/ng) e onabotulinumtoxinA (137 U/ng). Como incobotulinumtoxinA e onabotulinumtoxinA demonstraram actividade clínica semelhante, estas descobertas sugerem que a 0,44 ng de incobotulinumtoxinA neurotoxina tem a mesma actividade biológica que 0,73 ng de onabotulinumtoxinA neurotoxina, e, portanto, os autores concluíram que uma parte da neurotoxina de 150.000 kDa em onabotulinumtoxinA é provável que seja inativo (possivelmente desnaturado), aumentando ainda mais a carga de proteínas, para além das proteínas de complexação para a dose injectada (Benecke, 2012). Esta quantidade adicional de proteína inativa / desnaturada pode aumentar a produção de anticorpos neutralizantes da neurotoxina onabotulinumtoxinA, levando a um risco maior de fracasso terapêutico (Benecke, 2012).

Em contraste, a incobotulinumtoxinA possui um baixo teor em proteína, porém uma actividade específica elevada, retendo perfis de eficácia e segurança clínicas equivalentes às formulações de toxina botulínica do tipo A convencionais. Em contraste com as formulações convencionais, a incobotulinumtoxinA contém o puro 150.000 kDa

neurotoxina, transportando um menor risco de estimular o sistema imunitário do paciente. A quantidade de conteúdo de proteína estranha administrada é considerada como um dos factores de insucesso do tratamento secundário (Benecke, 2012). No entanto, o ensaio de potência demonstra o mesmo número de unidades de onabotulinumtoxinA e incobotulinumtoxinA como relatado no rótulo do produto. Por outro lado, vários estudos clínicos reportaram equipotência clara para estes agentes (Benecke, 2012; Ney & Joseph, 2007) (**Tabela 1.**)

**Tabela 1.** Características das apresentações comerciais da TB-A, TB-B.(Adaptado Benecke, 2012).

	<b>Botox®</b>	<b>Dysport®</b>	<b>Myobloc®</b>	<b>Xeomin®</b>
<b>Tipo</b>	A	A	B	A
<b>Peso molecular</b>	900 kDa	500 a 900 kDa	700 kDa	150 kDa
<b>Mecanismo de atuação</b>	SNAP-25	SNAP-25	VAMP	SNAP-25
<b>Excipiente; quantidade de proteína</b>	Albumina (proteína humana) (0,5mg), NaCl	Albumina (0,125mg), lactose (2,5mg)	Albumina, NaCl, succinato de sódio	Albumina, sacarose; nenhum
<b>Potência</b>	40-70 mais potente, quando comparado com <b>Myobloc®</b>	10-20 mais potente, quando comparado com <b>Myobloc®</b>		

## II.6. Contra-indicações e reações adversas

A análise do presente ponto permitirá limitar a probabilidade de complicações e, por conseguinte, o aumento da eficácia.

As contra-indicações relativas necessitam ser analisadas segundo critério Médico, em relação ao quadro clínico do paciente (Sposito, 2004). A grande parte das reações adversas são locais e dependem da difusão passiva que a TB delibera para regiões adjacentes. Assim, pode ocorrer ptose palpebral, assimetria facial, disfagia, visão turva. Já os efeitos sistémicos como síndrome gripal e diminuição da força muscular em grupos musculares afastados do local da injeção surgem excecionalmente (Prontuário Terapêutico, 2013).

As contra-indicações absolutas incluem:

- Alergia conhecida à TB-A ou aos seus componentes, como a albumina humana (Ribeiro, 2005).
- Instabilidade emocional (Prontuário Terapêutico, 2013).
- Gravidez e lactação (Rao *et al.*, 2011; Ribeiro, 2005; Gonçalves, 2013; Jaspers *et al.*, 2011).
- Expetativa irreal do paciente (Prontuário Terapêutico, 2013).
- Uso acima dos dois anos de idade (Rao *et al.*, 2011).
- Processos inflamatórios presentes na região em que é realizada a aplicação (Bueno, 2006).
- Evitar álcool nas 48 horas anteriores ao tratamento (Silva, 2011).

As contra-indicações relativas incluem:

- Doenças neuromusculares associadas (miastenia gravis, síndrome de Eaton-Lambert, miopatias), uma vez que nestes distúrbios os indivíduos adquirem auto-anticorpos, que impedem a libertação do neurotransmissor Ach na junção

neuromuscular, promovendo o enfraquecimento muscular progressivo (Sevilha *et al.*, 2011; Rao *et al.*, 2011; Gonçalves, 2013; Bueno, 2006).

- Coagulopatia associada e/ou descompensada (Prontuário Terapêutico, 2013).
- Falta de colaboração do paciente para o procedimento global (Prontuário Terapêutico, 2013).
- Doença auto-imune ativa (Prontuário Terapêutico, 2013).
- Interações medicamentosas teóricas, até 4 semanas antes do procedimento, de antibióticos que contém aminoglicosídeos (gentamicina, tobramicina), ou outros agentes que interfiram na transmissão neuromuscular, como, a quinidina, bloqueadores dos canais de cálcio, sulfato de magnésio, succinilcolina e polimixina, quinolonas, ciclosporina e inibidores da colinesterase, que interferem com a transmissão neuromuscular (Gonçalves, 2013; Jaspers *et al.*, 2011; Ribeiro, 2005; Rao *et al.*, 2011).
- Evitar medicação que iniba a coagulação, como a Vitamina E, Aspirina e anti-inflamatórios não esteróides em até 4 semanas antes do procedimento (Silva, 2011).
- Hipersensibilidade/ antecedentes de hipersensibilidade à TB ou a qualquer dos excipientes da formulação (Gonçalves, 2013; Bueno, 2006).
- Doenças neuro-degenerativas como esclerose amiotrófica lateral (Jaspers *et al.*, 2011).
- Administração frequente de TB-A (mais do que a cada 12 semanas) e exposição repetida pode levar à formação de anticorpos neutralizantes (Jaspers *et al.*, 2011).
- Massagens na área submetida à aplicação da TB-A após o tratamento (Silva, 2011).

Apesar de raros, os efeitos colaterais da infiltração da TB-A ocorrem e estão relacionados com a frequência e a quantidade de dose (Ribeiro, 2005). Os mesmos efeitos adversos são reversíveis, leves, de baixa frequência e controláveis mediante uma prescrição e uma técnica de gestão adequada, características que tornam um agente terapêutico apelativo e seguro (Lillo & Haro, 2014).

Os potenciais efeitos adversos mais comuns incluem contusões e fraqueza muscular transitória, bem como dor localizada e dor muscular na região injetada, o que pode perdurar de uma a duas semanas, dependendo da região infiltrada pela TB-A (Lillo & Haro, 2014; Antonia *et al.*, 2013).

Poderá ainda manifestar-se um quadro de mal-estar e mialgias ("síndrome gripal"), eritema, ptose palpebral, regurgitação, lesões locais das artérias carótidas ou ramos do nervo facial, hipotensão, xerostomia, pruído, assimetria da expressão facial durante movimentos faciais dinâmicos, dispneia, abertura limitada da boca, dificuldade de articulação das palavras, visão turva e náuseas, estridor, hipoestesia, cálculos salivares e comprometimento respiratório grave, que pode ser fatal. Todos estes aparecem como possíveis efeitos adversos da TB-A sobre o organismo (Lillo & Haro, 2014; Ribeiro, 2005; Gonçalves, 2013; Oliveira *et al.*, 2013; Bueno, 2006).

Reações adversas como disfagia e disartria, bem como dificuldades na mastigação, são observadas aquando da sobredosagem ou quando a infiltração falha o músculo alvo (com frequência o masséter), abrangendo as estruturas adjacentes ao músculo (Lillo & Haro, 2014; Antonia *et al.*, 2013). Contudo, sintomas como cefaleia, letargia e dores musculares somente ocorrem como resultado de uma dose excessiva, porém todos estes mostram-se como temporários e reversíveis (Sim, 2011).

As ptoses da comissura labial, na sua maioria, são causadas pela infiltração acidental dos músculos *levator anguli oris*, assim como os músculos *zygomaticus*. A infiltração errônea destes músculos dá-se com frequência quando a intenção tem como alvo os músculos masséteres (Loureiro, 2009).

Segundo a literatura, as reações adversas severas relacionadas com o comprometimento do sistema respiratório, têm sido descritas em pacientes com compromisso neurológico grave e com dose elevada. Estas reações podem ocorrer nos primeiros dias ou nas primeiras duas semanas após o tratamento e são geralmente temporárias (Lillo & Haro, 2014).

Santamato et al. (*cit. in. Ihde et al., 2007*) resumem as reações adversas em graves e não-graves. Pode-se afirmar que doses superior a 100U, assim como doenças sistémicas de elevado risco de mortalidade, conduzem a uma maior frequência dos efeitos secundários e podem levar a reações adversas graves.

Portanto, torna-se fundamental fornecer aos pacientes, bem como aos cuidadores, a informação necessária, clara e completa, de modo a identificar sinais e sintomas de efeitos adversos após a administração da TB-A (Lillo & Haro, 2014).

Convém ainda lembrar o paciente das práticas importantes de modo a maximizar os benefícios da TB-A, como: tratamentos adjuvantes como a fisioterapia ou até alongamentos passivos, imediatamente após a infiltração com TB-A, relaxamento por massagem, bem como exercícios de alongamentos, pode ser iniciado uma vez que a dor se torna tolerável. Desta forma, o objetivo de quebrar o ciclo espasmo-dor é conseguido (Colhado *et al.*, 2009).

### **III. Indicações clínicas Toxina Botulínica tipo A**

Nos últimos anos, a TB-A tem sido usada para o tratamento de uma variedade de distonias representadas por contração inapropriada e involuntária dos músculos esqueléticos e lisos, que antes resistira a tratamentos atualmente disponíveis (Bachur *et al.*, 2009; Colhado *et al.*, 2009).

Esta toxina está autorizada pela *FDA* no que toca ao tratamento de várias patologias, contudo na Medicina Dentária encontra-se representada pelas distonias oromandibulares (distonia neuromuscular a nível da musculatura orofacial) (Bachur *et al.*, 2009; Sim, 2011).

### **III.1. Desordens Motoras**

#### **III.1.i. Bruxismo**

O bruxismo é um assunto de grande interesse para o Médico Dentista, por representar um hábito parafuncional cada vez mais presente nos pacientes, apresentando sinais e sintomas clínicos que comprometem os dentes, as estruturas de suporte, músculos e articulações do sistema estomatognático (Santamato *et al.*, 2010).

De acordo com Okeson (2008), o bruxismo consiste no hábito parafuncional caracterizado pelo contato estático ou dinâmico não-funcional das peças dentárias, num comportamento subconsciente. É ainda caracterizado por dor exacerbada, por fadiga, e por extremos emocionais (Santamato *et al.*, 2010).

Mesmo com os avanços das pesquisas, o bruxismo ainda ostenta uma etiologia multifatorial, não existindo ainda um tratamento capaz de eliminá-lo de forma definitiva e totalmente eficaz, fazendo com que muitos autores entrem em controvérsias (Silva *et al.*, 2009).

Tradicionalmente, o bruxismo tem sido tratado com goteiras oclusais de modo a amenizar os sinais e sintomas resultantes desta parafunção, tais como desgaste das peças dentárias, hipersensibilidade térmica, fratura ou pulpites. Em vários casos, a mesma pode aumentar o risco de sobrecarga mecânica da ATM, bem como de dor miofascial, limitando a abertura de boca (Santamato *et al.*, 2010).

Os relaxantes musculares, analgésicos e anti-inflamatórios têm sido prescritos para o controlo ou tratamento do bruxismo, sendo que a terapia farmacológica não é deveras preconizada devido ao risco de dependência, porém é aceite apenas em caso de sintomas intensos (Silva *et al.*, 2009).

Entretanto a TB-A revela-se um agente terapêutico útil no tratamento de diversas formas de desordens neurológicas, dotado de especificidade, para proceder à inibição desta

atividade pela paralisação parcial dos músculos apropriados, o que favorece a sua indicação no controlo da hiperatividade muscular associada ao bruxismo (Gonçalves, 2013).

Do ponto de vista anatómico, tem-se verificado que a toxina pode ser injetada nos músculos da mastigação em menor ou maior grau de dificuldade, podendo ser administrada intraoralmente ou extraoralmente. Este tratamento requer do profissional um conhecimento amplo de anatomia e farmacologia e, além disso, apresenta um custo elevado para os pacientes, sendo que desta forma deve ser indicado em casos de bruxismo severo (quando ocorrem danos às estruturas do sistema estomatognático) (Gonçalves, 2013).

De acordo com Hoque & McAndrew, 2009, (*cit. in.* Gonçalves, 2013), um tratamento atual do bruxismo cinge-se à injeção de TB bilateralmente, unicamente para o masseter na região imediatamente superior ao ângulo da mandíbula. Outro método inclui a injeção bilateral de TB para os músculos masseter e temporal. Esta combinação parece ser fundamental para o sucesso do tratamento. Uma preocupação constante durante o procedimento é evitar a injeção nas glândulas parótidas (Santamato *et al.*, 2010).

Ainda que não seja reconhecido como método mais eficaz, este tratamento pode proporcionar alívio durante quatro a seis meses ou, em alguns casos, parece ter conseguido levar ao controlo total do bruxismo. A TB-A nas doses de 25 U a 100 U foi eficiente para a eliminação dos sintomas, contudo a dose máxima recomendada é de 300 a 400 UI nos músculos da mastigação em cada lado, por sessão. No entanto, não deve ser administrado mais que uma vez num período de três meses (Gonçalves, 2013).

A dose administrada varia em concordância com o tamanho do músculo, a intensidade de contração e mediante outros fatores tais como resposta ao tratamento inicial (Silva *et al.*, 2009).

Lee *et al.*, (2010), realizaram um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, cujo objetivo passaria por avaliar a eficácia da TB-A nos músculos masséter, no tratamento do bruxismo. Os critérios de exclusão passaram pela presença de DTMs, dores na região orofacial, insónia, alergia à TB, gravidez, doença neuromuscular, distúrbios hemorrági-

cos, uso de antibioticoterapia, doença pulmonar com tosse durante o sono ou lesão infecciosas na pele, no local da injeção. Participaram 12 indivíduos com idades entre 20 e 30 anos, sendo sujeitos a uma distribuição aleatória para controle (4 homens e 2 mulheres) e os restantes (3 homens e 3 mulheres) designados para o grupo sujeito à infiltração com TB-A. Um questionário de sintomas foi inclusive realizado com o intuito de avaliar a frequência dos sintomas. Os indivíduos foram convidados a apertar os dentes ao máximo, enquanto a atividade EMG, para o músculo masseter e temporal, foi registrada por 3 segundos. Este procedimento foi repetido três vezes. Os autores concluíram que o número de episódios de bruxismo diminuiu após a injeção com TB-A no músculo masseter ( $P = 0,027$ ), contudo com menor efeito ao nível do músculo temporal. Os resultados sugerem que a TB-A reduziu o número de episódios de bruxismo, provavelmente pelo seu efeito de diminuição da atividade rítmica dos músculos da mastigação, que ocorre durante os episódios de bruxismo.

### **III.1.ii. Distonia oromandibular**

A distonia oromandibular é uma distonia focal que se manifesta como um distúrbio do movimento, caracterizado por espasmos musculares sustentados ou intermitentes. Estas contrações involuntárias podem provocar movimentos muitas vezes repetitivos, posturas anormais ou mesmo ambos (Alegre *et al.*, 2014).

Quando a distonia envolve a musculatura da mastigação, da expressão facial e lingual, é referida como distonia oromandibular (Ferrín *et al.*, 2010; Alegre *et al.*, 2014), fazendo parte o músculo pterigóideo lateral e medial, ventre anterior do digástrico, masseter e temporal (Persaud *et al.*, 2013).

Podemos classificar as distonias pela etiologia idiopática em primárias, sendo as responsáveis pela grande maioria (63%) segundo estudos realizados por Tan e Jankovic (*cit. in.* Gandhi *et al.*, 2010), e secundárias como efeito de fatores ambientais (Lee *et al.*, 2007; Ferrín *et al.*, 2010).

A distonia oromandibular é um fenómeno muito heterogéneo e a sua variabilidade clínica, juntamente com a baixa frequência, na ordem dos 2%, de algumas das suas formas, apresenta desafios diagnósticos e terapêuticos, sendo estes:

1. distonia de fecho da mandibular/ Síndrome de Meige
2. distonia de abertura da mandíbula
3. distonia de protrusão lingual
4. distonia de desvio da mandíbula
5. distonia de protrusão mandibular

A disfagia, disfonia, trismo, bruxismo, subluxação articular temporomandibular, trauma dos tecidos moles intra-orais, reabsorção óssea, disartria, dificuldade na mastigação ocorrem também muitas das vezes associado às distonias (Alegre *et al.*, 2014; Hu *et al.*, 2012; Gandhi *et al.*, 2010; Persaud *et al.*, 2013).

O tratamento de eleição da distonia oromandibular seria aquele que pudesse eliminar a sua causa. Contudo, mesmo com recentes avanços e até mesmo com sofisticação obtida pelos novos métodos diagnósticos, na maioria das vezes não se encontra uma causa para a doença. Assim sendo, os esforços tendem a concentrar-se em encontrar modos de reduzir a intensidade dos sintomas. Os medicamentos são prescritos em estágios iniciais e contemplam a primeira linha de tratamento (Ferrín *et al.*, 2010).

A TB é atualmente o pilar do tratamento para distonia oromandibular, com uma taxa de resposta na ordem dos 90-95% (Ferrín *et al.*, 2010; Alegre *et al.*, 2014) e visa interferir no processo de hiperactividade distónica muscular e o alívio da dor associada, por meio da difusão local (Alegre *et al.*, 2014).

## III.2. Desordens Temporomandibulares

### III.2.i. Dor miofascial

Sidebottom *et al.*, (2013) cita que a síndrome dolorosa miofascial (SDM) é uma das causas mais comuns de dor músculo-esquelética inespecífica, aguda ou crônica, como parte do espectro da disfunção temporomandibular (DTM). A dor miofascial é uma desordem muscular regional não inflamatória, caracterizada pela presença de nódulos hipersensíveis com cerca de 3 a 6 mm (pontos de gatilho), localizados em bandas musculares tensas, geralmente dentro do músculo afetado, tendo como regra o masseter, temporal e o pterigóideo (Seo *et al.*, 2013; Suma *et al.*, 2012).

De importância para o diagnóstico diferencial da dor miofascial é a reprodução da queixa por parte do paciente quando o ponto de gatilho (PG) ativo evoca um padrão de dor que surge espontaneamente ou por compressão, local ou referida à distância em áreas padronizadas, reprodutíveis em regiões de referência para cada músculo (Fallah *et al.*, 2012). Perez *et al.*, (2012) cita a alta prevalência da dor miofascial na região maxilofacial com compromisso dos músculos da mastigação, que incluem tanto o masseter, esternocleidomastóideos, temporal, frontal o trapézio, e os pterigóideos, sendo o pterigóideo lateral o músculo mais acometido.

A contractura muscular sustentada dos PGs, causadora de dor miofascial, é também a responsável pela redução da amplitude de movimentos mandibulares com limitação da abertura da boca (abertura < 40mm) (Loureiro, 2009; Perez *et al.*, 2012).

Apesar da falta de consenso no diagnóstico clínico e a má compreensão dos mecanismos subjacentes à ação, vários tratamentos têm sido utilizados para controlar a dor miofascial crônica. O tratamento da SDM consiste na inativação dos PGs e na interrupção do ciclo dor-espasmo-dor, mediante um tratamento multidisciplinar abordado a partir de várias perspectivas, de modo a tratar a etiologia subjacente, com o intuito de impedir a reativação dos PGs e a persistência da SDM (Annaswamy *et al.*, 2011; Desai *et al.*, 2013).

O relaxamento progressivo dos músculos afetados pela TB-A (Annaswamy *et al.*, 2011) não garante a resolução completa da dor miofascial, todavia, geralmente possui algum efeito benéfico na melhoria dos sintomas. A literatura sugere que a TB-A é uma terapia promissora para aliviar os sintomas da SDM, especialmente quando esta persiste, apesar do tratamento conservador, ou mesmo quando há um aumento significativo de nefropatias pelo uso de analgésicos (Sidebottom *et al.*, 2013; Bakke *et al.*, 2005; Desai *et al.*, 2013). Convém ainda salientar o fato do decréscimo de medicamentos adjuvantes e tempo de ação, com duração média de três a quatro meses por dose, distintamente do uso incessante de outras medicações (Colhado *et al.*, 2009).

A atribuição dos músculos para receber a TB-A é fundamentada na descrição de dor máxima e na identificação de PGs no exame físico (Colhado *et al.*, 2009). Já o processo de infiltração é distinto, uma vez que requer, na medida em que possível, a injeção no núcleo do ponto-gatilho (Climent *et al.*, 2013).

Atamaros *cit. in.* Ribeiro (2005) recomenda que a diluição de TB seja de 100U, como referência máxima mediante a diluição com 1 ml de solução salina de concentração máxima, de forma a concentrar o volume mais baixo com um efeito plausível.

Em 2003 Lindern *et al.*, utilizaram a BT-A no tratamento dos sintomas de 90 indivíduos com DTM, previamente tratados de forma convencional. Sessenta dos noventa pacientes receberam TB-A a 35U, enquanto que os restantes receberam solução fisiológica de NaCl nos músculos masseter, temporal e pterigóideo lateral. As infiltrações foram administradas nas zonas com maior sintomatologia de forma bilateral. Foi solicitado a todos os pacientes que suspendessem com qualquer tratamento para a dor nos sete dias anteriores à primeira infiltração com TB-A. Os autores constataram melhorias na ordem dos 91% no grupo da TB-A, juntamente com um decréscimo de 3.2 na escala visual analógica (VAS). No grupo placebo, a intensidade da dor teve uma melhoria insignificante com VAS de 0.4 pontos. Com a utilização da TB-A houve uma melhoria dos sintomas dolorosos até 90%, o mesmo não acontecendo quando foram utilizados métodos conservadores de tratamento.

### III.2.ii. Hipertrofia do músculo masseter

Muitos autores creditam a Legg (1880) (*cit. in. Andreadis et al., 2013*) a primeira descrição de hipertrofia do músculo masseter. A hipertrofia do músculo masseter (HMM) é uma condição benigna de etiologia desconhecida, porém sabe-se que pode ser induzida por retrnognatia mandibular, maloclusão, desordens temporomandibulares, distúrbios emocionais, bruxismo ou por alterações proprioceptivas locais (distúrbios no balanço de neurotransmissores como a dopamina e a Ach) (Sposito, 2004). A hipertrofia pode ser congênita ou adquirida, unilateral ou bilateral e, ocasionalmente, pode integrar o músculo pterigóideo medial, assim com o músculo temporal (Júnior *et al., 2009*; Andreadis *et al., 2013*).

Raramente há relatos de dor, contudo, quando presente é bem definida e localizada (Gonçalves, 2013).

O diagnóstico é estabelecido clinicamente pelo aumento de volume na região do músculo masseter no terço inferior da face, na região do ângulo mandibular, porém, radiografias convencionais, tomografias computadorizadas, imagens de ressonância magnética, ecografias e exames anátomo-patológicos poderão ser úteis (Júnior *et al., 2009*) e apresentam-se como indicados na exclusão de possíveis patologias que acometem a região parotídeo-massetérica (Andreadis *et al., 2013*).

Poderá observar-se um aumento secundário do ângulo mandibular, uma (exostose), como consequência de uma remodelação funcional, imediatamente adjacente ao local da inserção do músculo masseter (Castro *et al., 2005*; Oliveira *et al., 2013*) induzindo alterações na conformação facial (Sposito, 2004), que pode ou não acometer a função, mas geralmente conduz a impactos estéticos para o paciente (Min *et al., 2008*).

Inúmeras técnicas cirúrgicas para o tratamento da HMM têm sido descritas. Estas intervêm apenas no músculo masseter ou atuam mediante uma abordagem mista, tanto a nível muscular como óssea. As possíveis complicações destes procedimentos incluem danos no nervo facial, lesões na artéria massetéica e consequente hemorragia, fratura

mandibular, infecção e trismo pós cirúrgico (Pereira *et al.*, 2006; Rispoli *et al.*, 2008; Andreadis *et al.*, 2013).

Assim, para evitar estas complicações cirúrgicas, o tratamento com TB-A surge como uma alternativa não invasiva na correção desta patologia (Júnior *et al.*, 2009) ao induzir uma hipotrofia de longa duração (Sposito, 2004).

Ao examinar alguns artigos verificamos que vários autores argumentam que a infiltração com TB pode envolver estruturas adjacentes. Em contrapartida, foi demonstrado que a mesma aplicada no tratamento da HMM não afeta significativamente a secreção de saliva da glândula parótida (Kwon *et al.*, 2009).

Relembre-se que em relação aos efeitos clínicos, as alterações musculares, mais precisamente a redução do volume muscular, tem início entre as duas e oito semanas, com efeito máximo de hipotrofia aos três meses (Júnior *et al.*, 2009; Sposito, 2004).

As doses recomendadas na literatura variam de 20U a 60U, por músculo, em injeções intramusculares superficiais, em duas a três regiões do músculo masseter, tendo sempre em atenção o nervo facial e o músculo temporal (porções anterior, média e posterior) 30 a 50U por músculo, em quatro regiões nas bandas anterior, média e posterior do mesmo. A dose total nunca deve exceder os 200U nos músculos da mastigação (Antonia *et al.*, 2013).

### **III.2.iii. Deslocamento/ Anteposição discal**

A anteposição discal da ATM representa cerca de 80% dos casos de disfunção da articulação temporomandibular, com maior prevalência na hiper mobilidade articular (Mirando *et al.*, 2013).

O deslocamento ou anteposição do disco articular ocorre devido à alteração na rotação normal do disco sobre o côndilo, fossa e eminência articular, com conseqüente alteração relativa na função. Esta função não coordenada é fruto da instabilidade entre os feixes

musculares que compõem o músculo pterigóideo lateral, ou ainda da hiperatividade do ventre superior do mesmo, podendo assim levar à instabilidade do disco articular e contribuir para o distúrbio mais comum dentro das DTMs (Bakke *et al.*, 2005; Kurtoglu *et al.*, 2008; Oliveira *et al.*, 2014).

A extensão dos movimentos de rotação do disco é limitada pelos ligamentos discais colaterais, lâmina retrodiscal inferior e superior, morfologia do próprio disco, pelo grau de pressão intra-articular fornecida pelos músculos elevadores, pelo músculo pterigóideo lateral, bem como pelo ligamento capsular que envolve toda a superfície articular da articulação. Dessa forma, o movimento rotacional da articulação apenas pode ocorrer entre o côndilo e o disco (Okeson, 2008).

A etiologia da anteposição discal não é totalmente conhecida, contudo tem sido sugerido que a anteposição discal possa ser causada, precipitada ou mantida pela atividade do músculo pterigóideo lateral, ou mesmo devido ao atrito entre as superfícies articulares do disco e do côndilo (Bakke *et al.*, 2005). Este fenómeno dá-se quando há um alongamento das fibras do ligamento colateral do disco e da lâmina retrodiscal inferior, favorecido pelo tónus do músculo pterigóideo lateral superior e pela falta de resistência da lâmina retrodiscal superior, que é a única estrutura que pode retraindo o disco posteriormente (Okeson, 2008).

Se a morfologia do disco for alterada e os ligamentos alongados, é então permitido o estreitamento do bordo posterior do disco, permitindo que este se posicione mais anteriormente (Okeson, 2008).

Com o côndilo a repousar numa posição mais posterior do disco, em contato direto com os tecidos retrodiscais, altamente vascularizados, ocorre uma interrupção do movimento normal do complexo côndilo-disco, com a produção de ruídos articulares diretamente relacionados ao movimento mandibular (Okeson, 2000).

Clinicamente, quando não é possível recaptar o disco articular durante o movimento de abertura da boca, observa-se um desvio considerável da mandíbula para o lado ipsilate-

ral, limitando a abertura de boca, nunca superior a 30 mm, e um quadro de algia articular durante a função, bem como durante o movimento (Grossmann, 1997).

A anteposição discal sem redução pode resultar em sintomas e sinais, incluindo diminuição do espaço articular, ruídos e crepitação articular durante a função, dores fortes nos movimentos mandibulares em função, artrite, reabsorção condilar, deformação da mandíbula, má-oclusão, inflamação e compressão do tecido bilaminar (Loureiro, 2009; Bakke *et al.*, 2005). No entanto, nem todas as articulações com discos deslocados são sintomáticas ou com sintomas clínicos relativamente inócuos devido à sua grande variabilidade anatômica da ATM (Bakke *et al.*, 2005; Kurtoglu *et al.*, 2008). Portanto, quando a hiperactividade do músculo pterigóideo lateral se combina com distúrbios do complexo côndilo-disco, a terapia com TB-A pode ser preconizada (Bakke *et al.*, 2005; Fu *et al.*, 2009). Desta forma, a ação da TB-A no músculo pterigóideo lateral superior permite o controlo da tração anterior do disco articular durante as funções da mandíbula, ajudando na estabilização da posição do disco articular e favorecendo os processos regenerativos (Bakke *et al.*, 2005; Kurtoglu *et al.*, 2008; Oliveira *et al.*, 2014).

O risco potencial de efeitos secundários, aquando a infiltração com TB-A, dá-se mesmo quando disponibilizamos dos métodos atuais de orientação, como é o caso da EMG. A fim de tentar colmatar esta falha, surge a tomografia computadorizada, juntamente com o software de imagem digital e técnicas de prototipagem, como guia para a orientação, diferenciação e individualização do músculo pterigóideo lateral superior no processo de infiltração da agulha de TB-A. Este novo método foi desenvolvido para produzir um guia de injeção para o acesso intra-oral. Até agora, a EMG e a artroscopia permitiam uma localização, com maior margem de erro, e subsequente maior risco de efeitos secundários, uma vez que as estruturas anatómicas não se mostraram claramente identificadas (Oliveira *et al.*, 2014).

Entre as estruturas encontram-se a artéria maxilar e do plexo venoso pterigóideo. Na impossibilidade de implementação deste novo método, recomenda-se, portanto, uma abordagem extraoral (Fu *et al.*, 2009; Emara *et al.*, 2013).

### III.2.iv. Luxação da articulação temporomandibular

A luxação da articulação temporomandibular (ATM) é definida como um movimento de avanço excessivo do côndilo mandibular. O côndilo ultrapassa a eminência articular, deslocando-se para fora da cavidade glenóide (Fu *et al.*, 2009). Em consequência disso, denota-se a separação completa das superfícies articulares e a sua permanência anteriormente à eminência articular, mantida por meio de espasmos dos músculos da mastigação (Gupta *et al.*, 2012), sendo que permite que a mandíbula fique imobilizada, em posição de abertura da boca (Chaves, 2000). Esta luxação é mais comum em pacientes com laxidez ligamentar, laxidez da cápsula articular, assim como uma eminência articular plana a sinais de erosão (Güven, 2004). A luxação bilateral é mais frequente do que a unilateral (Gutierrez *et al.*, 2011):

#### Luxação unilateral:

- Mento desviado para o lado contrário à luxação
- Desvio da linha média
- Bochecha côncava no lado contralateral
- Tensão dos músculos da mastigação e dor severa na região da articulação

#### Luxação bilateral:

- Região da articulação dolorosa
- Deformidade facial ao nível do terço inferior da face, que se apresenta alongado
- Boca entreaberta e com manifesta dificuldade em fechá-la
- Tensão dos músculos da mastigação e dor severa na região da articulação
- Dificuldade em conter a saliva
- Dificuldade na mastigação, articulação das palavras e deglutição
- Depressão pré-auricular (anterior ao tragus)
- Mordida aberta anterior, normalmente sem desvio da linha média

É ainda caracterizada por uma etiologia multifactorial, que inclui, além das condições anatómicas, hábitos parafuncionais, hipermobilidade articular generalizada e trauma (Freitas, 2006).

A imobilização da mandíbula e a fisioterapia são preconizados, isoladamente ou combinada com outros tratamentos, não tem exibido resultados permanentes ou mesmo satisfatórios (Fu *et al.*, 2010).

A redução manual é o tratamento transitório de primeira ordem, contudo, luxações recorrentes requerem medidas preventivas (Okeson, 2008). Quando esta luxação surge por alteração etiológica da anatomia do complexo disco-côndilo, o tratamento passa pela cirurgia a fim de alterar a anatomia, geralmente passando pela realização da eminectomia. A eminectomia consiste na remoção da eminência e na realização de um plano articular superficial, de forma a proporcionar livre movimentação do côndilo mandibular, recuperando a função articular, por eliminação do obstáculo mecânico (Pastori *et al.*, 2008; Pinto, 2012).

Embora o movimento do côndilo mandibular até à porção anterior da eminência continue a ser possível, não existe bloqueio do movimento de fecho da boca, logo não ocorre luxação (Wong & Cheng, 2004).

Quando a luxação se encontra associada a distonias oromandibulares ou esclerose múltipla progressiva, é utilizado como tratamento as infiltrações de TB-A (Okeson, 2008; Amantéa *et al.*, 2003).

O músculo seleccionado para a terapêutica com a TB varia com cada caso, contudo, o músculo pterigóideo lateral inferior é o mais solicitado, pois tem como funções a lateralidade causada pela contração lateral, a protrusão como resultado da contração bilateral simultânea e a abertura completa da boca, quando a contração é bilateral. Dessa forma, o seu bloqueio limita os movimentos de translação mandibular (Fu *et al.*, 2010). Quando insuficiente para impedir a luxação recorreremos ao masseter (Majid, 2010). O uso da TB-A contraria o desequilíbrio da atividade muscular, mais propriamente limitando a

abertura da boca, ao enfraquecer a atividade muscular do pterigóideo lateral o suficiente para que se evite a sua luxação (Fu *et al.*, 2010). Entretanto, o reposicionamento manual do côndilo, através da manobra clássica, antecede a aplicação da TB-A (Fu *et al.*, 2009; Bouso *et al.*, 2010).

### III.3. Sialorreia

O bloqueio das fibras colinérgicas parassimpáticas tem sido aplicado em processos patológicos, relacionados com a função glandular, provando ser útil no tratamento da sialorreia (Lillo & Haro, 2014). A sialorreia consiste no aumento do fluxo salivar que ultrapassa a margem do lábio, de forma involuntária e passiva (Gonçalves, 2013; Lakraj *et al.*, 2013; Sidebottom *et al.*, 2012). Esta patológica poderá advir de um fenómeno isolado, em virtude da hipersalivação (idiopática), ou de um conjunto de vários distúrbios neurológicos desta forma, induzidos por fármacos (Lakraj *et al.*, 2013; Majid, 2010). Distúrbios na coordenação da musculatura orofacial e, em última análise, a incoordenação muscular, que inibe o início do reflexo da deglutição, são mecanismos que perturbam o rumo da saliva para a orofaringe e, por conseguinte, podendo levar ao acúmulo da mesma na porção anterior da boca (Lakraj *et al.*, 2013).

O efeito terapêutico apoia-se na ação inibidora da TB sobre as células das glândulas salivares, mais precisamente nos recetores colinérgicos. Com efeito, uma redução significativa na produção de saliva, sem toxicidade directa às células acinares (Majid, 2010).

O tratamento é centrado na glândula parótida e, em menor grau, na glândula submandibular, uma vez que são os maiores contribuintes para a produção salivar (Lakraj *et al.*, 2013). Já a glândula sublingual raramente é submetida a intervenção (Majid, 2010).

Quando em repouso, 60-70% da saliva é secretada pela glândula submandibular e sublingual. Por outro lado, no estado estimulado, as glândulas parótidas fornecem a maior parte da saliva (Lakraj *et al.*, 2013).

As glândulas salivares são controladas pelo sistema nervoso autónomo, enquanto que a produção e composição da saliva é decorrente de atividade parassimpática, regulada por estímulos acetilcolinérgicos sobre as glândulas salivares. Assim, no ano de 1997, Bushara propôs a injeção de toxina sobre as glândulas salivares. Alguns autores injetam somente as parótidas, outros as parótidas e as submandibulares. Porta e colaboradores (*cit. in. Sidebottom et al., 2012*) recomendam a orientação por ecografia para a localização das glândulas salivares ou a associação a estimulação eléctrica, de modo a evitar a lesão do nervo facial. As doses médias são de 20U para cada uma das parótidas e de 10U para as submandibulares. A durabilidade do seu efeito varia entre 2 a 6 meses. A duração é proporcional à dose administrada, porém nestes casos poderemos ter reações adversas de boca seca e disfagia (Sposito, 2004).

Convém ainda lembrar o nervo facial, na medida em que é essencial na expressão facial, todavia por estar localizado próximo da glândula parótida poderá apresentar infiltração de estruturas vizinhas, como é o caso do masseter, ou disfunção com risco de gerar disfagia, disfonia e pneumonia aspirativa. Outras complicações incluem o aumento da densidade da saliva, xerostomia, dor local, edema e infecção (Lillo & Haro, 2014). Assim sendo, todo o cuidado deve ser tomado aquando da injeção intraglandular com TB, a fim de evitar este nervo (Lakraj *et al.*, 2013; Sidebottom *et al.*, 2012).

Existem várias maneiras de medir a produção de saliva e os efeitos da TB-A sobre esta mediante da aplicação de escalas de evolução, sendo a Drooling Impact Scale, a mais adequada (Lillo & Haro, 2014).

#### **III.4. Sorriso Gengival**

Os elementos para um sorriso estético têm sido considerados em alguns estudos. Estes argumentam que de um ponto de vista anatómico e fisiológico, o sorriso é resultado da exposição dos dentes maxilares, juntamente com 2mm de gengiva acima dos incisivos centrais (Macedo *et al.*, 2012).

O sorriso gengival representa uma desordem estética, resultante de uma exposição (Mazzuco & Hexsel, 2010) simétrica superior a 3mm durante o sorriso espontâneo (Gonçalves, 2013). Várias causas fundamentam esta desordem estética, incluindo o comprimento do lábio, o comprimento da coroa clínica, a erupção passiva alterada, o excesso da dimensão vertical oclusal, bem como uma capacidade superior a 20% na capacidade muscular facial, mais propriamente a de elevar o lábio superior. Entretanto, o comportamento dos músculos periorais influencia criticamente a estrutura do sorriso (Mazzuco & Hexsel, 2010).

Esta condição regride gradualmente com a idade, como consequência do aparecimento da flacidez dos lábios superiores e inferiores. Como resultado observamos então uma diminuição da exposição dos incisivos superiores e aumento da exposição dos incisivos inferiores (Macedo *et al.*, 2012).

Para alguns pacientes, o sorriso gengival representa um transtorno estético e, portanto, são propostos vários métodos de correção (Mazzuco & Hexsel, 2010). Tratamentos por gengivoplastia, ortodontia, cirurgia ortognática e ressecção óssea, são procedimentos altamente complexos, de alto custo e tempo considerável e têm sido menos recomendados (Gonçalves, 2013).

Quando a etiologia se refere somente à presença de um lábio superior curto ou hiperativo, geralmente nenhum tratamento cirúrgico periodontal é indicado (Rao *et al.*, 2011). Neste caso, o tratamento provisório com TB-A representa uma terapia de primeira linha, por ser um método simples, rápido e seguro e pelo rápido início de ação, tornando-se efetivo para a correção estética do sorriso gengival (Gonçalves, 2013; Rao *et al.*, 2011; Mazzuco & Hexsel, 2010). O tratamento com TB-A é considerado um tratamento de correção quando a causa é exclusivamente muscular (Mazzuco & Hexsel, 2010; Oliveira *et al.*, 2014). Para a sua correção estética com TB-A, é relevante identificar o tipo de sorriso e, portanto, os principais músculos envolvidos, de modo a usarmos uma técnica de injeção adequada (Mazzuco & Hexsel, 2010).

O movimento vertical do lábio superior é produzido pelo músculo levantador do lábio superior, *aleque nasi*, levantador do lábio superior, e, contudo em menor grau, pelo músculo zigomático menor (Mazzuco & Hexsel, 2010; Tamura, 2011). Vários autores considerarem o músculo levantador do lábio superior *alaeque nasi* como o principal responsável pelo sorriso gengival, no entanto, uma abordagem terapêutica com TB-A apenas no músculo levantador do lábio superior *alaeque nasi* pode ser insuficiente quando outros músculos estão envolvidos na exposição excessiva (Mazzuco & Hexsel, 2010) (**Tabela 2.**).

**Tabela 2.** Estudo sobre a classificação de sorriso gengival com base na área de exposição gengival ( Adaptado de *Mazzuco & Hexsel, 2010*).

<b>Tipo do sorriso gengival (SG)</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>Aparência Clínica</b>	<b>Principais músculos</b>	<b>Tratamento</b>	<b>TB-A</b>	<b>Resultado</b>
<b>Anterior</b>	3	Exposição gengival maior (> 3 mm) na região entre os dentes caninos	Levantador do lábio superior <i>alae-que nasi</i> (asa do nariz) (1 região)	1cm abaixo e lateralmente a asa do nariz.	Dysport®; Dose= 2,5/5U bilateral em cada ponto;	96% (média)
<b>Posterior</b>	7	Exposição gengival maior (> 3 mm) posterior dos caninos, com exposição normal (<3 mm) na região anterior	Zigomático maior; Zigomático menor (2 regiões)	Dobra naso-labial + 2 cm lateral à dobra naso-labial (ao nível do tragus).	Dysport®; Dose= 2,5U bilateral em cada ponto;	61,06% (média)
<b>Misto</b>	3	Exposição excessiva da gengiva em ambas as áreas (anterior e posterior)	Levantador do lábio superior <i>alae-que nasi</i> (asa do nariz); Zigomático maior e menor (combinação $\geq 2$ )	Dobra naso-labial + 2 cm lateral à dobra naso-labial (ao nível do tragus) + 1cm abaixo e lateralmente a asa do nariz.	Dysport®; Dose=2,5U bilateral em cada ponto;	90,1%
<b>Assimétrico</b>	3	Exposição excessiva da gengiva ou mais aparente de um lado só	Levantador do lábio superior <i>alae-que nasi</i> (asa do nariz) e ou Zigomático maior ou Zigomático menor ipsilateral.	Dobra naso-labial + 2 cm lateral à dobra naso-labial (ao nível do tragus) no lado com SG >	Dysport®; Dose=2,5U bilateral em cada ponto;	71,93 %

### III.5. Cefaleia tensional

A aplicação da TB torna-se também viável no tratamento de cefaleia tensional que consiste num dos tipos mais frequentes de cefaleia (dor de cabeça), embora etiologicamente mal compreendida (Gonçalves, 2013). As classificações das cefaleias têm utilidade clínica, auxiliando no estabelecimento do diagnóstico, prognóstico e inclusive na abordagem terapêutica, para além de uniformizar a nomenclatura (Gonçalves, 2013). A classificação mais recente elaborada pela *Internacional Headache Society* é a segunda edição da *International Headache Disorders (IHD-II)*, que dividiu as cefaleias de várias maneiras, sendo uma delas segundo a etiologia, dividindo-as em primárias e secundárias (Rodrigues, 2013).

Cada cefaleia desfruta de um quadro de sintomas particulares que se tornam fundamentais pois permitem elaborar o diagnóstico (Rodrigues, 2013). As cefaleias do tipo tensional são caracterizadas por dor persistente, não pulsátil, que pode apresentar-se como unilateral ou bilateral, numa só região ou difundida, podendo estas ser evocadas a partir de PGs ativos. Além disso, é comum a presença de fotofobia, dor periorbital e manifestações otálgicas. Outro fator existente é o fato desta se poder apresentar como uma cefaleia frontal, fronto-temporal ou até occipital, por vezes com sintomas como sensação de aperto no pescoço e no ombro (Rodrigues, 2013).

Pode-se mencionar ainda que o sintoma mais relevante em idade pediátrica ou não, é um incremento da sensibilidade à palpação dos tecidos peri-cranianos e com pontos de contratura muscular, tanto nos músculos temporal, masseter e pterigóideos como também na musculatura do pescoço e na região occipital (Rodrigues, 2013; Santamato *et al.*, 2010).

Ressalve-se quais os critérios de inclusão e exclusão que guiam a seleção de pacientes para o tratamento das cefaleias com TB-A (Colhado *et al.*, 2009) (**Tabela 3.**).

**Tabela 3.** Principais critérios de inclusão e exclusão para uso TB-A no caso de Cefaleia tensional (Adaptado de Colhado et al., 2009).

<b>Inclusão</b>	<b>Exclusão</b>
Cefaleia estável por 6 meses em frequência e severidade desde o início, até o período de avaliação.	Alguma condição clínica ou o uso de qualquer agente que possa colocar o paciente em risco com a exposição à TB-A (desordens neuromusculares, antibióticos, aminoglicosídeos, ou outros agentes que possam interferir com a função neuromuscular).
Cefaleia por 6 meses e com frequência de 15 dias ou mais por mês.	Gestante, ou que tencione engravidar durante o tratamento, ou que seja incapaz ou relutante ao uso de um método de anti-concepção durante o tratamento.

Neste domínio, destaca-se a infiltração da TB-A no tratamento da cefaleia tensional. Embora a aplicação local de TB-A seja também empregue na redução dos sintomas, determinadas pesquisas apontam para os benefícios da TB-A na redução da atividade de contração muscular (Jackson *et al.*, 2012).

Os resultados positivos no tratamento das cefaleias podem aparecer de forma plena somente 90 dias após aplicação (Colhado *et al.*, 2009).

O mecanismo de cefaleia tensional, associado à SDM, foi descrito por Porta (*cit. in*. Sposito, 2004) e, deste modo, não podemos descurar a necessidade de um diagnóstico diferencial entre cefaleias e a SDM. Este tipo de diagnóstico torna-se essencial, ainda mais quando concluímos que a alta prevalência de SDM, na ordem dos 74,5%, concen-

tra-se nos pacientes com cefaleia do tipo tensional. Entretanto, o diagnóstico diferencial, juntamente com o tratamento precoce da SDM em pacientes que apresentam estas cefaleias, tem-se mostrado redutor da ocorrência da progressão para cronicidade (Rodrigues, 2013).

### **III.6. Pós operatório cirúrgico**

Quando procedemos ao ato cirúrgico para a colocação de vários implantes ou implantes de carga imediata, a ósseo-integração pode ser impedida em pacientes com hábitos para-funcionais. O uso profilático da TB-A nos músculos da mastigação tem aptidão para favorecer o procedimento, possibilitando às estruturas do implante uma ósseo-integração sem prejuízo (Rao *et al.*, 2011).

Em indivíduos com um leque restrito de abertura da boca devido a doenças degenerativas ou anquilose da ATM, em que os músculos masseter e temporal apresentam atrofia e uma degeneração significativa, a TB-A coopera com o resultado da fisioterapia, atuando na subida dos músculos depressores da mandíbula (digástrico, milo-hióideo, gênio-hióide, e o pterigóideo lateral inferior), uma vez que possibilita a redução do tónus muscular (Robiony, 2011; Majid, 2010).

Akbay *et al.*, 2013 (*cit. in. Canter et al.*, 2007,) mostraram que a administração TB tem efeitos positivos sobre a recuperação e a união de fratura do côndilo não deslocado, já que contribui para a sua imobilização, proporcionando a redução das forças que deslocam as extremidades da fratura.

## **IV. Produtos comercializados**

Atualmente apenas dois serotipos se encontram disponíveis para uso terapêutico, a TB-A e a TB-B (Naumann *et al.*, 2013). A TB-A é a mais potente e com maior duração dos sete serotipos, sendo, desde 1970, a mais empregue para fins terapêuticos, evidenciando eficácia e segurança (Lillo & Haro, 2014).

Atualmente, existem seis tipos diferentes disponíveis no mercado. Cinco contém TB-A ( Botox®, Dysport®, Xeomin®, Prosigne®, Azzalure® e PurTox®) e o restante contém TB-B (Myobloc®/ Neurobloc®) (Majid, 2010) ) (**Tabela 4**).

**Tabela 4.** Nomes genéricos da TB aprovados pela FDA (Adaptado de Lillo & Haro, 2014).

<b>Nomes genéricos da TB aprovados pela FDA</b>
Onabptulinumtoxin A (Botox®)
Abobotulinumtoxin A (Dysport®)
Rimabotulinumtoxin B (Myobloc®/ Neurobloc®)

Cada produto é fabricado e purificado usando processos próprios, resultando em agentes únicos com potência e perfis de efeitos secundários distintos (Brodsky *et al.*, 2012).

Os procedimentos de aprovação são complexos e variam entre preparações e países, contudo, em geral, o Botox® tem atraído a maior fração de aprovações em todo o mundo, seguido do Dysport® (Majid, 2010).

A TB-A é comercializada, na sua maioria, em duas marcas distintas: Botox® e Dysport®. O Botox® é comercializado mundialmente, logo mostrando-se como o mais utilizado. O Dysport®, por outro lado, é comercializado somente na União Europeia e no continente Asiático. Contudo, apesar de serem destacados estes produtos, existem também dois produtos de TB-A comercializados, o Xeomin® farmacêuticamente isento de proteínas não tóxicas (proteínas de complexação) e o Azzalure® (Brodsky *et al.*, 2012). A TB-B apresenta-se no mercado com apenas uma única marca, a Myobloc®.

Este produto é comercializado exclusivamente nos EUA (Estados Unidos da América). Destaca-se o facto das marcas Botox® e Dysport® serem vendidas na forma liofilizada, em contraste com a marca Myobloc®, a qual é comercializada em solução aquosa (Brodsky et al., 2012).

#### **IV.1. Posologia**

A administração é titulada em concordância com a patologia, tipo, número e volume dos músculos alvos a injectar, peso, doenças associadas e resposta anterior ( Simposium terapêutico, 2007; Sim, 2011).

As unidades de potência de cada formulação são próprias e dependentes da formulação (Prontuário Terapêutico, 2013). Recomenda-se o uso de uma quantidade mínima necessária para alcançar o efeito desejado, reduzindo efeitos adversos (Sim, 2011; Simposium terapêutico, 2007) (**Tabela 5.**).

**Tabela 5.** (Adaptado do Simposium Terapêutico & Prontuário terapêutico, 2013).

	<b>Substância ativa</b>	<b>Quantidade (100-500U)</b>	<b>Descrição</b>  (Solução injetável 5000U/ml)	<b>Laboratório</b>	<b>PVP</b>
<b>Azzalure®</b>  (MSRM)	TB-A	125	Pó para sol. injetável – 2 unidades(s). Sol.inj. 5000U/ml	Ipsen  (Reino Unido)	189.55 €
<b>Botox®</b>  (MSRM)	TB-A	100	Pó para sol. injetável – 1 unidade 10 ml (máximo)	Allergan  (Irlanda)	229.30 €
<b>Dysport®</b>  (MSRM)	TB-A	500	Pó para sol. injetável – 1 unidade 3ml (máximo) (2,5 ml recomendado)	Ipsen  (Reino Unido)	229.30 €
<b>Xeomin®</b>  (MSRM)	TB-A	100	Pó para sol. injetável – 1 unidade 8 ml (máximo)	Merz  (Alemanha)	171.95€
<b>Myobloc®</b>  (MSRM)	TB-B	2500, 5000, 1000	Frasco para injectáveis 0,5 ml, 1ml, 2 ml		

#### **IV.2 Reconstituição e manuseamento da Toxina Botulínica A-Protocolo geral**

Antes da infiltração de TB, a pele deve ser desinfetada com gazes esterilizadas, embebidas em álcool. O álcool deve secar na totalidade quando na pele, antes de ser dado início ao tratamento, de forma a evitar a desnaturação da proteína de TB. O betadine ou até a clorexidina pode substituir o álcool (Rao *et al.*, 2011). Todo este processo tem início com a diluição da TB-A, uma vez que esta se apresenta na forma liofilizada (Rao *et al.*, 2011; Silva, 2011; González, 2007).

Com uma seringa Luer ou Luer Lock de 10ml com uma agulha de 22G x 1 ½ ”, procedemos à aspiração de 2ml da solução fisiológica de cloreto de sódio a 0,9% (Rao *et al.*, 2011; Silva, 2011; González, 2007). Esta reconstituição deve ser feita com a introdução da mesma agulha, contendo o diluente, solução fisiológica, a uma angulação de 45° em relação ao frasco de TB-A, com o bisel voltado para cima (Sevilha *et al.*, 2011). Após concluída a reconstituição, deveremos recolher a seringa da agulha e realizar movimentos circulares, no sentido horário ou anti-horário, durante 2 minutos, para que ocorra a hidratação da TB-A. A TB-A está pronta a ser utilizada no paciente (Rao *et al.*, 2011).

A TB deve ser armazenada a uma temperatura na ordem dos 2 a 8° C até ao momento da sua utilização (Sevilha *et al.*, 2011). O produto Xeomin® não necessita de refrigeração, ao contrário das restantes (Rao *et al.*, 2011).

É sugerido que a preparação de TB deva ser utilizada dentro de 4 horas após a sua reconstituição, contudo, a prática clínica afirma que a potência da mesma permanece de 4 a 6 semanas após a reconstituição (Rao *et al.*, 2011; Silva, 2011).

A anestesia local é geralmente reservada para os mais sensíveis, podendo ser usado apenas gelo (Silva, 2011).

O local a infiltrar deverá ser determinado através da EMG, de modo a localizar correctamente a área do músculo alvo em situações de difícil identificação muscular (Rao *et*

*al.*, 2011). Injeções guiadas por ecografia podem ajudar quando se trata das glândulas ou de músculos mais profundos (Rao *et al.*, 2011).

No momento da infiltração, a solução deve ser retirada do frasco de TB-A com a mesma agulha de 22 a 30G, contudo, agora com uma seringa estéril de 1,0-cc (1ml) do tipo tuberculina, graduada numa escala decimal com 0,3 de calibre. (Silva, 2011).

O calibre da agulha poder ser distinto. Em músculos superficiais podemos usufruir de uma agulha de calibre 22-30G x 1 ½ ”, enquanto que em músculos mais profundos poderemos utilizar agulhas mais longas de calibre 22G (Sevilha *et al.*, 2011). A aspiração antes da injeção é recomendada (Rao *et al.*, 2011; González, 2007).

#### **IV.2.ii. Recomendações**

- A TB-A deve ser aplicada com o paciente numa posição semi-sentado, nas regiões previamente delimitadas (Sevilha *et al.*, 2011).
- Realizar curativos com o propósito de proteção dos pontos de punção (Sevilha *et al.*, 2011).
- Evitar accionar a musculatura infiltrada por um período de quinze minutos (Sevilha *et al.*, 2011).
- Repouso absoluto por duas horas (Sevilha *et al.*, 2011).
- Drogas como a epinefrina devem estar disponíveis aquando da injeção da TB-A (Sevilha *et al.*, 2011).

#### **V. Legislação em Portugal para a utilização da Toxina Botulínica pelos Médicos Dentistas.**

De acordo com o artigo 1º referente ao Código Deontológico da Ordem dos Médicos Dentistas (OMD), a deontologia dos Médicos Dentistas é o guia de conduta a que estes estão sujeitos, composta pelas regras deste código e pelas demais regras reguladoras da medicina dentária (Loureiro, 2009). Sendo o Médico Dentista o profissional responsável

pelo o estudo, prevenção, o diagnóstico e o tratamento das anomalias e patologias da cavidade oral e estruturas anexas (de acordo com a Lei nº 110/91, de 29 de Agosto, com a redacção introduzida pela Lei nº82/98, de 10 de Dezembro, e com segunda alteração introduzida pela Lei nº 44/03, de 22 de Agosto e rectificada pela Declaração de Rectificação nº14/03, de 11 de Outubro), todos os artigos contidos no código deontológico da (OMD) destinam-se a garantir o cumprimento perfeito do desempenho do Médico Dentista perante a sociedade em geral, Art.º 15º (...) de administrar os cuidados para os quais tenha formação e experiência, assumindo a responsabilidade pelos mesmos. Ainda de acordo com o Art.º 15º/2 refere que o reconhecimento da competência do Médico Dentista assenta essencialmente no saber, competência e experiência, devendo acompanhar os mais recentes progressos no plano da medicina dentária (OMD, 2012).

É de ressaltar que os *Tratamentos vedados ou Condicionados* pelo Art.º 19º :

- Art.º 19º /1 “O médico dentista deve abster-se de quaisquer cuidados terapêuticos ou diagnósticos não fundamentados cientificamente, bem como de experimentação temerária ou de uso de processos de diagnósticos ou terapêutica que possam produzir alteração de consciência, com diminuição da livre determinação ou da responsabilidade, ou provocar estados mórbidos, salvo havendo consentimento formal do doente ou seu representante legal, de preferência por escrito, após ter sido informado dos riscos a que se expõe, e sempre no interesse do doente.”
- Art.º 19º /2 “É expressamente proibido ao médico dentista enganar a boa fé dos colegas ou doentes sobre os cuidados referidos no número anterior.”

É de referir que até á atualidade o Conselho Deontológico da OMD nunca exprimiu um parecer relativamente à possibilidade dos Médicos Dentistas poderem utilizar a TB como técnica terapêutica e, se sim, quais as habilitações adicionais que o clínico deveria ter. Assim sendo, o Médico Dentista deve estar ciente que deve especializar-se e obter mais formação sobre esta nova forma de tratamento, antes de a aplicar no seu consultório (OMD, 2012). É de referir também que o uso da TB pelo Médico

Dentista deve ser exclusivamente terapêutico e nunca com fins cosméticos (Loureiro, 2009).

## **VI. Conclusão**

A utilização da toxina botulínica (TB) prática da Medicina Dentária apesar de ser recente, ainda carece de um maior estudo científico, porém merece especial atenção, pois trata-se de uma poderosa ferramenta terapêutica que veio para, sem sombra de dúvidas agregar valor de peso ao cotidiano aos profissionais na área da Medicina Dentária.

A TB tipo A (TB-A) é segura e bem tolerada em desordens dolorosas crônicas, onde os regimes de farmacoterapia podem sabidamente provocar efeitos colaterais. No tratamento da dor, a TB-A tem demonstrado um efeito analgésico, reduzindo a hiperatividade muscular, através de mecanismos diretos distintos da sua ação neuromuscular prolongada contudo transitória.

Reunindo, todas as informações presentes neste trabalho, descritas com a intenção de uma melhor compreensão de toda a dinâmica e toda envolvimento da TB-A, podemos concluir que as preparações comercializadas de TB-A utilizadas com fim terapêutico, apresentam um avanço considerável na Medicina terapêutica, podendo contribuir para a melhoria da qualidade de vida dos nossos pacientes. Tudo isto está ligado a precauções que devem ser tomadas, a protocolos que devem ser seguidos, a normas e indicações que devem ser respeitadas, a doses que devem ser cumpridas com rigor, com a experiência e conhecimento de um profissional qualificado.

Cumprindo todos estes pontos cruciais, a aplicação da TB-A só poderá ser vantajosa.

## VII. Bibliografia

Akbay, E., Cevik, C, Damlar, I., Altan, A. (2013). Treatment of displaced mandibular condylar fracture with botulinum toxin A. *Auris Nasus Larynx*, pp. 1-3.

Alegre, P., Schneider, R., Hoffman, H. (2014). Clinical, Etiological, and Therapeutic Features of Jaw-opening and Jaw-closing Oromandibular Dystonias: A Decade of Experience at a Single Treatment Center. *Tremor Other Hyperkinetic Movements*, Vol.4, pp. 1-6.

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

Andreadis, D., Stylianou, F., Tsatsouli, I., Markopoulos, A. (2013). Bilateral Masseter and Internal Pterygoid Muscle Hypertrophy: A Diagnostic Challenge.

Annaswamy, T., Luigi, A., Neill, B., Keole, N., Berbrayer, D. (2011). Emerging Concepts in the Treatment of Myofascial Pain: A Review of Medications, Modalities, and Needle-based Interventions. *Pain Medicine*, Vol.3 (10), pp. 940-961.

Antonia, M., Netto, R., Sanches, M., Guimarães, A. (2013). Jaw muscles myofascial pain and botulinum toxin. *Revista Dor*, São Paulo, Vol.14 (1), pp. 52-55.

Aoki, K.R. (2005). Review of a proposed mechanism for the antinociceptive action of botulinum toxin type A. *Neurotoxicology*, Vol.26, pp. 785-793.

Bachur, T., Veíssimo, D., Souza, M., Vasconcelos, S., Sousa, Francisca. (2009). Botulinum toxin: from poison to treatment. *Revista Eletrônica Médica*, Vol.3 (1). [Em linha]. Disponível em <http://www.fisfar.ufc.br/pesmed/index.php/repmed/article/viewFile/216/208>. [Consultado em 06/01/2014].

Bakke, M., Madvig, B., Dalager, T., Moller, E. (2013). Oromandibular dystonia—functional and clinical characteristics: a report on 21 cases. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology*, Vol.115 (1), pp. 21-26.

Barkin, S. e Weinberg, S. (2000). Internal Derangements of the Temporomandibular Joint: The Role of Arthroscopic Surgery and Arthrocentesis. *Journal Canadian Dental Association*, Vol.66 (4), pp.199-203.

Benecke, R. (2012). Clinical Relevance of BotulinumToxin Immunogenicity. *Bio-drugs*, Vol.26 (2), pp. 1-9.

Bernard, C. (1927). *An introduction to the study of experimental medicine*. New York: MacMillan.

Binder, J., Blitzer, A., Brin, F. (1998). Treatment of hyperfunctional lines of the face with botulinum toxin A. *Dermatologic Surgery*, Vol.24 (11), pp. 1198-1205.

Bitz, S. (2010). The Botulinum Neurotoxin LD50 Test – Problems and Solutions. *Alternatives to animal experimentation (ALTEX)*, Vol.27 (2), pp.114-116.

Brodsky, M., Swope, D., Grimes, D. (2012). Diffusion of Botulinum Toxins. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements (New York)*, Vol.2, pp. 1-7.

Bouso, O., Forteza, G., Mommsen, J., Grau, V., Fernández, J., Micas, M. (2010). Neurogenic temporomandibular joint dislocation treated with botulinum toxin: report of 4 cases. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology & Endodontics*, Vol.109, pp. 33-37.

Bueno, J. (2006). Aplicación de la “Toxina botulínica A” en el tratamiento del Síndrome Aurículo-temporal. Universidad Autónoma de Barcelona.

Castro, W., Gomez, R., Oliveira, Jacqueline., Moura, M., Gomez, R. (2005). Botulinum Toxin Type A in the Management of Masseter Muscle Hypertrophy. *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, Vol.63, pp. 20-24.

Chen, S. (2012). Clinical Uses of Botulinum Neurotoxins: Current Indications, Limitations and Future Developments. *Toxins*, Vol.4, pp. 913-939.

Climent, J., Kuan, T., Fenollosa, P., Rosario, M. (2013). Botulinum Toxin for the Treatment of Myofascial Pain Syndromes Involving the Neck and Back: A Review from a Clinical Perspective. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, pp.1-10.

Colhado, O., Boeing, M., Ortega, L. (2009). Botulinum Toxin in Pain Treatment. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, Vol.59 (3), pp. 366-381.

Desai, M. J., Saini, V., Saini, S. (2013). Myofascial Pain Syndrome: A Treatment Review. *Pain Therapeutic*, Vol.2, pp. 21-36.

Dressler, D., Sberi, F., Barbosa, E. (2005). Botulinum Toxin: Mechanisms of action. *Arquivos de Neuro-psiquiatria*, Vol.63 (1), pp.180-185.

Emara, A., Faramawey, M., Hassaan, M., Hakam, M. (2013). Botulinum toxin injection for management of temporomandibular joint clicking. *International Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, Vol.42, pp. 759-764.

Fallab, H. e Currimbboy, S. (2012). Use of Botulinum Toxin A for Treatment of Myofascial Pain and Dysfunction. *Journal Oral Maxillofacial Surgery*, Vol.70, pp. 1243-1245.

Ferrín, L., Burguera, A., Peñarrocha, M. (2010). Oromandibular dystonia: A dental approach. *Medicine Oral Patologia Oral y Cirugía Bucal*, Vol.15 (1), pp. 25-27.

Freitas, R. (2006). *Tratado de Cirurgia Bucomaxilofacial*. 1ª ed. São Paulo, Editora Santos, pp. 571 – 606.

Frevert, J. e Dressler, D. (2010). Complexing proteins in botulinum toxin type A drugs: a help or a hindrance? *Dove press journal: Biologics: Targets & Therapy*, Vol.4, pp. 325-332.

Fu, K., Chen, H., Sun, Z., Zhang, Z., Ma, X. (2009). Long-term efficacy of botulinum toxin type A for the treatment of habitual dislocation of the temporomandibular joint. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, Vol.48, pp. 281-284.

Gandhi, Y. (2010). Oro-mandibular dystonia. *National Journal Maxillofacial Surgery*, Vol.1 (2), pp. 150-152.

Gonçalves, B. (2013). *Uso da Toxina Botulínica em Odontologia*. Universidade Federal de Santa Catarina.

González, G. (2007). *Efecto la toxina botulínica a en el tratamiento del dolor miofascial masticatorio*. Universitat Rovira i Virgili.

Gutierrez, L. e Grossmann, E. (2010). Anatomofisiologia do músculo pterigóideo lateral. *Revista Dor São Paulo*, Vol.11 (3), pp. 249-253.

Gupta, D., Rana, A., Verma, V. (2012). Treatment of recurrent TMJ dislocation in geriatric patient by autologous blood - A technique revisited. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, Vol.10 (16), pp. 1-3

Guyen, O. (2004). Inappropriate Treatments in Temporomandibular Joint Chronic Recurrent Dislocation: A Literature Review Presenting Three Particular Cases. *The Journal of Craniofacial Surgery*, Vol.16 (3), pp. 449-452.

Hoque, A. e McAndrew, M. (2009). Use of botulinum toxin in dentistry. *New York State Dental Journal*, Vol.75 (6), pp. 52-55.

Horwath Consulting (2014). *Prontuário Terapêutico*, 2013. Infarmed. Horwath Consulting.

Isidoro, N. (2005). *Deslocamento do disco articular*. Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis.

Jankovic, J. e Brin, M. (1997). Botulinum Toxin: Historical Perspective and Potential New Indications. *Muscle Nerve*, Vol.20 (6), pp. 129-145.

Jackson, J., Kuriyama, A., Hayashino, Y. (2012). Botulinum toxin a for prophylactic treatment of migraine and tension headaches in adults: a meta-analysis. *Journal of the American Medical Association*, Vol.307, pp. 1736–1745.

Jaspers, G.W.C., Pijpe, J., Jansma, J. (2011). The use of botulinum toxin type A in cosmetic facial procedures. *International Journal of Oral Maxillofac Surgery*, Vol.40, pp. 127-133.

Júnior, A., Carvalho, P., Pereira, F. (2009). Tratamento da hipertrofia muscular mastigatória com toxina botulínica tipo A. *HU Revista, Juiz de Fora*, Vol.5 (4), pp. 315-319.

Kurtoglu, C., Gur, O., Kurkcu, M., Sertdemir, Y., Uysal, F., Uysal, H. (2008). Effect of Botulinum Toxin-A in Myofascial Pain Patients With or Without Functional Disc Displacement. *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, Vol.66, pp. 1644-1651.

Kwon, J. S. (2009). Effect of botulinum toxin type A injection into human masseter muscle on stimulated parotid saliva flow rate. *International Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, Vol.38, pp. 316-320.

Lakraj, A., Moghimi, N., Jabbari, B. (2013). Sialorrhea: Anatomy, Pathophysiology and Treatment with Emphasis on the Role of Botulinum Toxins. *Toxins*, Vol.5, pp. 1010-1031.

Lee, S., McCall, W., Kim, Y., Chung, S., Chung, J. (2010). Effect of botulinum toxin injection on nocturnal bruxism. A randomized controlled trial. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, Vol.89, pp.16-23.

Lillo, S. e Haro, M. (2014). Usos prácticos de la toxina botulínica en niños y adolescentes en medicina física y rehabilitación. *Revista Médica – Clínica las Condes*, Vol.25 (2), pp.209-223.

Lindern, J., Niederhagen, B., Bergé, S., Appel, T. (2003). Type A Botulinum Toxin in the Treatment of Chronic Facial Pain Associated With Masticatory Hyperactivity. *Journal Oral Maxillofacial Surgery*, Vol.61, pp. 774-778.

Loureiro, B. (2009). *Toxina Botulínica no âmbito da Medicina Dentária*. Universidade Fernando Pessoa – Faculdade de Ciências da Saúde.

Macedo, A., Nunes, V., Sardenberg, C., Alto, R., Almeida, R., Alves, J., Santos, G. (2012). The Gummy Smile – Treatment based on etiology – *Review Brazilian Journal Periodontology*, Vol.22 (4), pp. 36-44.

Majid, O.W. (2010). Clinical use of botulinum toxins in oral and maxillofacial surgery. *International Journal of Oral Maxillofac Surgery*, Vol.39 (3), pp. 197-207.

Mazzuco, R. e Hexsel, D. (2010). Gummy smile and botulinum toxin: A new approach based on the gingival exposure area. *Journal of America. Academy Dermatology*, Vol.63 (4), pp. 1042-1051.

Mustafa, G., Anderson, E., Bokrand, D., Neubert, J., Caudle, R. (2013). Antinociceptive effect of a conjugate of substance P and light chain of botulinum neurotoxin type A. *PAIN*<sup>®</sup>, Vol.154, pp. 2547–2553.

Michael, S. C. (2011). Botulinum Toxin Injections: Emerging Uses in Non-Surgical Spine Treatment and Pain Management. *Journal of The Spinal Research Foundation Spring*, Vol.6 (1), pp.45-54.

Miranda, M., Durão, A., Koch, T. (2013). Anteposição discal da ATM na fase inicial da adolescência. A propósito de 2 casos clínicos. *FMDUP*.

Naumann, M., Boo, L., Ackerman, A., Gallagher, C. (2013). Immunogenicity of botulinum toxins. *Journal of Neural Transmission*, Vol.120, pp. 275-290.

Ney, J. e Joseph, K. (2007). Neurologic uses of botulinum neurotoxin type A. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, Vol.3 (6), pp. 785-798.

Ngeow, W. e Nair, R. (2010). Injection of botulinum toxin type A (BOTOX) into trigger zone of trigeminal neuralgia as a means to control pain. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology & Endodontics*, Vol.109, pp. 47-50.

Oliveira, A., Camilo, A., Bahia, P., Carvalho, A., Santos, M., Silva, J., Monteiro, A. (2014). A novel method for intraoral access to the superior head of the human lateral pterygoid muscle. *BioMed Research International*, pp. 1-8.

Oliveira, M., Maruyama, C., Okimoto, A. (2013). Toxina botulínica: um novo caminho na prática odontológica. *Dental Press*, Vol.11 (6), pp. 96-105.

Oliveira, M., Molina, G., Furtado, A., Ghizoni, J., Pereira, J. (2014). Gummy smile: A contemporary and multidisciplinary overview. *Dental Hypotheses*, Vol.4 (2), pp. 55-60.

Okeson, J. (2000). Tratamento das desordens temporomandibulares e oclusão. 4<sup>a</sup> Edição. São Paulo. Artes Médicas.

Okeson, J. (2008). Tratamento das desordens temporomandibulares e oclusão. 6<sup>a</sup> Edição. Rio de Janeiro. Elsevier.

OMD (2006). Código deontológico. Disponível em <<http://www.omd.pt/info/codigodeontologico>>. [Consultado em 13/03/2014].

Pastori, C., Marzola, C., Filho, J., Pereira, L., Moura, L., Azenha, M., Toledo, G. (2008). Eminectomia como tratamento de deslocamento recorrente da mandíbula: Relato de casos clínico-cirúrgicos. *Revista de Odontologia da Academia Tiradentes de Odontologia*, Vol.8 (4), pp. 201-219.

Perez, L., Cossio, P., Nuñez, M., Lopez, F. (2012). Treatment of temporomandibular myofascial pain with deep dry needling. *Medicine Oral Patologia. Oral y Cirugía Bucal*, Vol.17 (5), pp. 781-785.

Persaud, R., Garas, G., Stamatoglou, C., Chatrath, P., Patel, K. (2013). An evidence-based review of botulinum toxin (Botox) applications in non-cosmetic head and neck conditions. *Journal of the Royal Society of Medicine - Short Reports*, pp. 4-10.

Piovesan, E. (2010). *Efeito da Toxina Botulínica Tipo-A Sobre Um Modelo de Nocicepção Trigeminal*. Universidade Federal do Paraná.

Poulain, B., Popoff, M., Molgo, J. (2008). How do the botulinum neurotoxins block neurotransmitter release: from botulism to the molecular mechanism of action. *Botulinum Journal*, Vol.1, pp. 14–87.

Rao, L.B., Sangur, R., Pradeep, S. (2011). Application of Botulinumtoxin type A: an arsenal in dentistry. *Indian Journal of Dental Research*, Vol.22, pp. 440-445.

Ribeiro, B. (2005). *Tratamento da dor miofascial com emprego de toxina botulínica*. Universidade Federal de Santa Catarina.

Rispoli, D., Camargo, P., Pires, J., Fonesca, V., Mandelli, K., Pereira, M. (2008). Benign masseter muscle hypertrophy. *Revista Brasileira de Otorhinolaringologia*, Vol.74, pp. 790–793.

Robiony, M. (2011). Intramuscular Injection of Botulinum Toxin as an Adjunct to Total Joint Replacement in Temporomandibular Joint Ankylosis: Preliminary Reports. *Journal Oral Maxillofacial Surgery*, Vol.69, pp. 280-284.

Santamato, A., Panza, F., Venere, D., Solfrizzi, V., Frisardi, V., Ranieri, M., Fiore, P. (2010). Effectiveness of botulinum toxin type A treatment of neck pain related to nocturnal bruxism: a case report. *Journal of Chiropractic Medicine*, Vol.9, pp. 132-137.

Seo, H., Bang, M., Chung, S., Jung, S., Lee, S. (2013). Effect of Electrical Stimulation on Botulinum Toxin A Therapy in Patients With Chronic Myofascial Pain Syndrome: A 16-Week Randomized Double-Blinded Study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, Vol.94, pp. 412-418.

Sevilha, F., Barros, T., Campolongo, G., Neto, L. (2011). Toxina Botulínica tipo A, uma alternativa para tratamentos odontológicos. *Review Brazilian Journal Periodontology, São Paulo*, Vol.21 ( 2), pp. 12-17.

Shahidi, G., Mir, A., Shahidi, R., Balmeh, P. (2013). Severe Dysphagia After Inferior Alveolar Nerve Block Preceded By Cervical Botulinum Toxin Injection: A Case Report. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, Vol.15 (7), pp. 608-610.

Sidebottom, A., Patel, A., Amin, J. (2013). Botulinum injection for the management of myofascial pain in the masticatory muscles. A prospective outcome study. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, Vol.51, pp. 199-205.

Silva, J. (2011). *A aplicação da Toxina Botulínica e suas complicações*. Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto.

Sim, W. S. (2011). Application of Botulinum Toxin in Pain Management. *Korean Journal Pain*, Vol.24, pp. 1-6.

Simposium Terapêutico® (2007). Lisboa, Edição LI, Edições Simposium.

Simpson, L. (1981). The origin, structure, and pharmacological activity of botulinum toxin. *Pharmacology Review*, Vol.33, pp.155-188.

Souza, L., Oliveria, A., Alpire, M., Merida, J. (2000). Hipertrofia do músculo masseter. *Revista da Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica*, Vol.15 (1), pp. 45-54.

Sposito, M. (2004). Toxina botulínica tipo A - propriedades farmacológicas e uso clínico. *Acta Fisiátrica*, Suplemento 01.

Suma, S. e Veerendra, B. (2012). Temporomandibular disorders and functional somatic syndromes: Deliberations for the dentist. *Indian Journal Dental of Research*, Vol.23 (4) pp. 529-536.

Tamura, B.M. (2010). Facial anatomy and the application of fillers and botulinum toxin. *Surgical & Cosmetic Dermatology*, Vol.2 (3), pp. 196-198.

Türp, J., Jokstad, A., Motschall, E., Schindler, H., Windecker, I., Ettlin, D. (2007). Is there a Superiority of Multimodal as Opposed to Simple Therapy in Patients with TMD? A qualitative systematic review of the literature. *Clinical Oral Implants Research*, Vol.18 (3), pp.138-150.

Zanini, M. e Wulkan, C. (2006). Pérolas sobre toxina botulínica. *Medicina Cutânea Ibero-Latino-Americana*, Vol.34 (5), pp. 247-248.

Whitemarsh, R., Tepp, W., Bradshaw, M., Lin, G., Pier, C., Scherf, J., Johnson, E., Pellett, S. (2013). Characterization of Botulinum Neurotoxin A Subtypes 1 Through 5 by Investigation of Activities in Mice, in Neuronal Cell Cultures, and In Vitro. *Infection and Immunity*, Vol.81 (10), pp. 3894-3902.

Wong, Y. e Cheng, J. (2004). Recurrent dislocation of temporomandibular joint treated by the Dautrey Procedure A case report and literature review. *Hong Kong Dental Journal*, Vol.1 (1), pp. 31-34.

Yoon, S., Merrill, R., Choi, J., Kim, S. (2010). Use of botulinum toxin type A injection for neuropathic pain after trigeminal nerve injury. *Pain Medicine*, Vol.11 (4), pp. 630-632.