

A TOXINA BOTULÍNICA COMO ALTERNATIVA DO ARSENAL TERAPÊUTICO NA ODONTOLOGIA

BOTULINUM TOXIN AS ALTERNATIVE OF THERAPEUTICAL ARSENAL IN DENTISTRY

Luciano Bonatelli BISPO¹

lbbispo@ig.com.br lbbispo2@gmail.com

RESUMO

A evolução dos materiais, técnicas e fármacos culminou com a descoberta e uso da toxina botulínica Tipo A na Medicina e na Odontologia. Longe do escopo e da discussão sobre seu uso cosmético ou funcional, a toxina pode ser empregada em múltiplas terapias no terço inferior da face. A metodologia utilizada foi uma revisão sistemática sobre artigos científicos em revistas e periódicos indexados e de fácil aquisição nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Lilacs, BBO, SciELO e Google Acadêmico nos últimos 10 anos, acrescidos de referências clássicas e estudos considerados relevantes para essa publicação. A toxina botulínica é considerada um procedimento minimamente invasivo clássico, pois não é agressiva e nem penetra o organismo de forma extensiva, com ato operatório que não exige uma hora clínica longa e permite o retorno do paciente às suas atividades laborais de maneira bastante precoce. Empregada na Odontologia: na sialorreia, nas assimetrias faciais com origem muscular, nas disfunções e nos problemas da articulação temporomandibular, no bruxismo, no controle do sorriso gengival, na distonia orofacial, no controle da força muscular após aposição de fixações em Implantodontia, entre outros. Foi possível concluir que a toxina botulínica é uma alternativa promissora dentro do arsenal terapêutico do cirurgião-dentista devido ao seu múltiplo emprego, com possibilidade de correções e reversibilidade superiores quando comparada a técnicas cirúrgicas, por exemplo, com menor índice de morbidade, maior conforto e resultado imediato para o paciente.

DESCRIPTORES: CLOSTRIDIUM BOTULINUM; TOXINAS BOTULÍNICAS TIPO A; ODONTOLOGIA.

ABSTRACT

The evolution of materials, techniques and drugs culminated in the discovery and use of Botulinum Toxin, Type A, in Medicine and Dentistry. Far from the scope and discussion of its cosmetic or functional use, the toxin can be employed in multiple therapies in the lower third of the face. The methodology used was a systematic review of scientific articles in indexed and easily retrieved journals and papers in the PubMed/MEDLINE, Lilacs, BBO, SciELO and Google Academic databases in the last 10 years, along with classic references and studies considered relevant to this publication. Botulinum toxin is considered a classic minimally invasive procedure, since it is neither aggressive nor penetrating the organism extensively, with an operative procedure that doesn't require a long clinical time and allows the patient to return to his work activities in a very precocious way. Employed in Dentistry: in sialorrhoea, facial asymmetries with muscular origin, dysfunctions and temporomandibular joint problems, bruxism, gingival smile control, orofacial dystonia, muscle strength control after fixations placement in Implant Dentistry, among others. It was possible to conclude that botulinum toxin is a promising alternative within the therapeutic arsenal of the dentist due

1 Doutor em Dentística pela FOU SP - Especialista em Implantodontia

ISSN 1983-5183

to its multiple use, with the possibility of superior corrections and reversibility when compared to surgical techniques, for example, with lower morbidity index, greater comfort and immediate result for the patient.

DESCRIPTORS: CLOSTRIDIUM BOTULINUM; BOTULINUM TOXINS, TYPE A; DENTISTRY.

INTRODUÇÃO

Os materiais, técnicas e drogas terapêuticas evoluíram sobremaneira ao longo dos dois últimos séculos. O conceito da estética aliada à função ganhou os jornais, as revistas, a TV e os tabloides de moda com mudanças comportamentais em todo o planeta. Busca-se um Padrão do Belo, que alie as proporções harmônicas com expressões de virilidade, força, agilidade e motricidade condizentes com o natural. Nesse contexto, a toxina botulínica passou a ser um procedimento requisitado nos consultórios médicos e odontológicos como solução para reverter ou postergar o envelhecimento e otimizar o desempenho funcional do tecido tegumentar, bem como restituir ou potencializar as funções orgânicas. Longe da discussão do emprego da toxina na Odontologia por razões meramente estéticas, a função sempre foi o objeto *sine qua non* dentro das modalidades terapêuticas no decorrer da história humana.

O médico, escritor e poeta alemão Justinus Andreas Christian Kerner (Ludwigsburg, 18 de setembro de 1786 – Weinsberg, 21 de fevereiro de 1862), em 1817, *apud* Cherington¹ (1998) e Pires² (2002), reuniu diversos relatos de pessoas que apresentavam os mesmos sinais e sintomas de intoxicação após o consumo de linguças de sangue e carne, com presença de distúrbios gastrointestinais e neuromusculares, caracterizando comportamento típico de uma doença denominada botulismo, advindo tal termo do latim *botulus*, que significa linguça. Apesar de sua monografia relatar a percepção da toxina ser originária das linguças azedadas em condições anaeróbicas, acreditava na origem animal da mesma sem constatar a premissa microbiológica oriunda do microrganismo *Clostridium botulinum*, só bem posteriormente renomeado.

A bactéria *Clostridium botulinum*, organismo gram-positivo, anaeróbico estrito, esporulado, desenvolve-se na linguça, causando paralisia dos músculos da face, vômitos, ptose, espasmos do intestino, dificuldade respiratória, midríase e disfagia. Logo os pesquisadores perceberam a desenvoltura de algum medicamento que pudesse auxiliar áreas como a Oftalmologia e a Neurologia, com finalidades terapêuticas, e a Dermatologia com emprego estético e cosmético.

Carruthers e Carruthers³ demonstraram, em 1992, a minimização de rugas localizadas na glabella com o uso da toxina botulínica, sendo este considerado um marco mundial da eficácia da toxina e de sua identificação com os padrões estéticos e cosméticos, numa época em que a escala dos valores e padrões de beleza se tornaram metas da sociedade contemporânea. Entretanto, apesar da forte associação da toxina com a cosmética, seu efeito “neurotóxico” contribui de forma significativa nas desordens funcionais, sendo um fármaco usado também na Odontologia, no terço inferior da face, portanto área de atuação do cirurgião-dentista, nas disfunções temporomandibulares, no bruxismo, na hipertrofia do músculo masseter, no sorriso gengival, entre outros.

Sendo, atualmente, um dos métodos mais utilizados no Brasil, com injeção intramuscular, a toxina do tipo A, a mais comercializada [apesar de apresentar diferentes sorotipos: A, B, C (c¹ e c²), D, E, F e G] liga-se aos receptores terminais em proximidade com os nervos motores, minimizando a liberação do neurotransmissor acetilcolina, impedindo temporariamente a contração muscular. Consequentemente, a toxina evoluiu da parte superior da face, para o terço inferior, sendo, disparado, o procedimento considerado cirúrgico e cosmético mais disputado e líder mundial, com extrema significância clínica, devido à sua comprovada

ISSN 1983-5183

eficácia, baixa taxa de comprometimento sistêmico, tendo efeito extremamente reversível e com alto índice de satisfação por parte dos pacientes.

O objetivo deste trabalho foi fazer uma revisão sistemática acerca da toxina botulínica na Odontologia, baseada em evidência científica, procurando-se discorrer sobre os seus reais benefícios, servindo de guia para consulta, em detrimento das discussões sobre área de atuação, bem como, do seu uso cosmético ou funcional, mas, sobretudo, referenciando reais expectativas que se concretizaram em benefício, mesmo que a curto prazo, para o paciente que foi submetido a tal terapia.

MATERIAL E MÉTODOS

A seleção de artigos foi realizada por busca eletrônica em várias bases de dados: PubMed/MEDLINE, LILACS, BBO, SciELO e Google Acadêmico, com os termos de indexação: *Clostridium botulinum*, Toxinas Botulínicas Tipo A (Botulinum Toxins, Type A) e Odontologia (Dentistry).

Foram considerados elegíveis artigos publicados entre os anos de 2008 a 2018, disponíveis *on-line*, preferencialmente em língua portuguesa, inglesa e/ou espanhola, que mantivessem relação com o tema desta revisão. Artigos com dados históricos, estudos clássicos e publicações consideradas úteis e elucidativas para esta revisão foram acrescentados. Como critérios de exclusão foram removidos estudos não pertinentes ao tema, com áreas de atuação e emprego da toxina incondizentes com o objetivo, ou ainda, que mantivessem financiamento ou estratégia de marketing, bem como apelo comercial para as drogas utilizadas que fugissem de evidências com base científica. Assim foram selecionados 67 artigos do total, permanecendo após exclusão 31 artigos e 1 livro. Do total de 43 referenciados, os 11 adicionais foram obtidos dentro do próprio histórico do livro e dos 31 artigos previamente eleitos.

REVISÃO DE LITERATURA / HISTÓRICO

No final do século XVIII, ocorreram 234 mortes em Württemberg, na Alemanha, com início em 1793. Problemas decorrentes de revoluções e de aterros sanitários comprometeram o abastecimento e surgiram epidemias por envenenamento por linguiça⁴. O “envenenamento por linguiças” levou a cidade de Württemberg a reconhecer publicamente uma nova doença com sinais e sintomas neuromusculares e intestinais. Justinus Kerner *apud* Cherington¹ (1998) e Pires² (2002) observou e relatou a deficiência na transmissão motora e a interferência no sistema nervoso autônomo promovido pela doença. Emile Pierre van Ermengem (1851-1922) *apud* Erbguth⁴ (2007), um dos discípulos do médico, patologista e bacteriologista alemão Heinrich Hermann Robert Koch (1843-1910) *apud* Pedron⁵ (2016) associou o estrabismo, diplopia, ptose e disfagia com intoxicação promovida por um presunto salgado com um bacilo anaeróbico, conseguindo também o crédito de, algum tempo depois, ter inventado uma antitoxina neutralizante. Entre 1900 e 1910, epidemias relacionadas ao feijão em conserva foram atribuídas ao bacilo, que passou a ter o nome com o qual é conhecido até os dias de hoje: *Clostridium botulinum*. Burgen *et al.*⁶, só em 1949, permitiram a correlação entre o bloqueio neuromuscular e a bactéria. Durante a Segunda Guerra Mundial (1939-1945), a ameaça de um bombardeio nazista com armas biológicas da toxina sobre Londres forçou a união do laboratório britânico com o exército americano, na qual através dos estudos de Carl Lamanna *apud* Sposito⁷ (2004), pôde-se isolar a toxina cristalina, que poderia burlar a ingestão ácida do suco gástrico, bem como a ação de suas enzimas, chegando até o intestino de forma pura. Scott *et al.*⁸, em 1973, publicaram estudo em macacos obtendo resultados na terapia do estrabismo, sendo confirmado por Scott⁹ (1981) em humanos. Em 1977 foi inventado um produto comercial farmacêutico da toxina botulínica, tipo A, com patente

ISSN 1983-5183

reconhecida mundialmente¹⁰. A Food and Drug Administration (FDA) *apud* Lasalvia *et al.*¹¹ (2006) e Osaki e Belfort Jr.¹² (2004) aprovou o uso da toxina para terapia do estrabismo, espasmos faciais e blefaroespasmos¹³. Assim como em 2000 foi aprovada para distonia cervical e, em 2002, nas linhas de expressão da glabella como recurso estético¹². Contudo, o seu uso *off-label* foi continuado e incentivado nas espasticidades, dores de origem muscular, fissuras anais, hiperidrose, acalasia, migrânea e cefaleia. Carruthers e Strubbs¹⁴, em 1987, no tratamento do blefaroespasmos de muitos pacientes, observaram redução significativa nas linhas de expressão da glabella e nas rugas periorbitárias. Em 1992, o casal Carruthers e Carruthers³, um oftalmologista e ela dermatologista, demonstraram o uso da toxina na amenização das rugas na glabella. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) *apud* Pedron¹⁵ (2015) aprovou no Brasil, em 2000, o uso da toxina botulínica na Dermatologia, na Oftalmologia, na Neurologia e na Urologia. Em contraste com as inúmeras discussões do uso da toxina em Odontologia em caráter estético ou funcional, assim como as constantes resoluções e revogações publicadas pelos Conselhos e Órgãos de Classe, as diversas publicações científicas atestam a veracidade, real empregabilidade e os inúmeros sucessos clínicos obtidos com o uso desse fármaco. Não constitui objetivo deste trabalho a aceitação ou discordância de eventuais legislações¹⁵, normativas ou considerações ético-legais sobre a aplicação da toxina botulínica pelo cirurgião-dentista. Apenas os achados baseados em evidência científica.

DISCUSSÃO

QUÍMICA

A partir do *Clostridium botulinum*, a neurotoxina laboratorialmente sintetizada possui uma cadeia formada: por polipeptídeos da ordem de 150 KDa (kiloDáltons) dividida em três porções de 50 KDa (denominadas L, Hc e Hn), com funcionalidades distintas. A cadeia Hc entra em contato com o neurônio motor, a Hn atua na membrana da célula nervosa, produzindo translocação e internalização. Esta pode ser dividida por proteases em uma cadeia leve e outra pesada (Figura 1). A pesada, por sua vez, é dividida, novamente, em duas outras porções. Hc e Hn, somam 100 KDa, promovendo internalização e ligando-se aos receptores

extracelulares. A forma L (cadeia leve) tem sua forma ativa, catalítica e inibitória sobre a exocitose dos conteúdos com acetilcolina (sinaptossomos). Pesa 50 KDa e impede a liberação dos neurotransmissores pela sua atividade metaloproteásica dependente de zinco, bloqueando as vesículas que se fundem nas membranas pré-sinápticas¹⁶. A toxicidade é resultante da cadeia L, especificamente de sua atividade catalítica (zinco-peptidase), assim como de uma ligação dissulfídica. A cadeia H, ligando-se a proteínas da membrana pré-sináptica, libera a

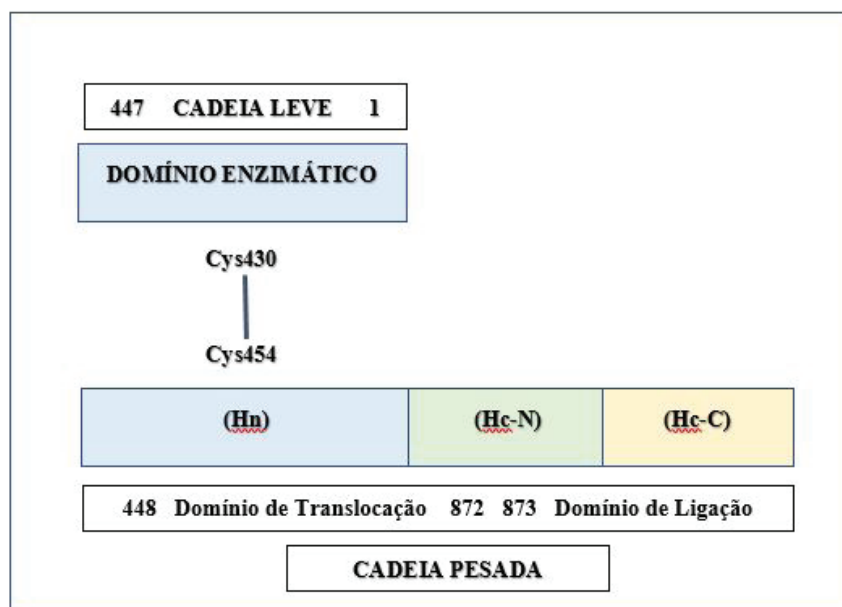


Figura 1. Estrutura da cadeia dupla da toxina botulínica.

ISSN 1983-5183

cadeia L para dentro da célula, que se liga a sítios onde vai clivar proteínas específicas. Todavia, se a ponte dissulfídica for quebrada, antes da cadeia L adentrar a célula, esta não conseguirá penetrar no terminal axônico da membrana sináptica, perdendo-se totalmente o efeito esperado da toxina¹⁷.

Após sua injeção, a toxina vai para a junção neuromuscular, sendo internalizada nos terminais colinérgicos pré-sinápticos. Dentro do citosol, a cadeia leve atua nas SNARE (Receptor de Proteínas Solúveis de Associação ao NSF), nas proteínas das membranas plasmáticas (SNAP-25 e sintaxina), responsáveis pelo chamado Complexo SNARE. As SNARE medeiam a fusão das vesículas sinápticas, na membrana pré-sináptica, liberando acetilcolina na pré-sinapse das terminações nervosas. Inibindo-se o complexo SNARE, ocorrerá a paralisia pelo bloqueio da contração muscular com denervação química, advinda da impossibilidade de despolarização do terminal pós-sináptico. Outros contatos sinápticos, com o tempo, causam a recuperação dos terminais nervosos¹⁶.

Uma resposta imune à toxina é perfeitamente plausível, pelas aplicações sucessivas, pelo uso de dosagens inadequadas, preparação errônea, armazenamento de forma incorreta, administração incoerente, entre outros, por ser uma substância estranha e pela desenvoltura de uma resposta individual. Fatores como a resposta clínica individualizada, duração do efeito, idade, sexo, tipo de distúrbio a ser tratado, produção de anticorpos, entre outros, podem modificar o tempo de atuação da toxina entre 6 semanas até 6 meses. Indica-se a utilização de menor dose, com intervalo entre as aplicações sendo o maior possível dentro da terapêutica proposta¹⁶.

RUGAS NO TERÇO SUPERIOR DA FACE - APOIO PARA EXTENSÃO AO TERÇO INFERIOR

Rugas são causadas pela produção de radicais livres oriundos da oxidação e minimização do reconhecimento enzimático e *turnover* celular, promovidos pelas contrações musculares e estado senil da pele, com perda de colágeno sintetizado pelos fibroblastos, da minimização na elastina e no ácido hialurônico, este que promove a hidratação e retenção hídrica tegumentar¹⁸. Constituindo-se o “Padrão-Ouro” dentro do uso terapêutico da Toxina botulínica desde os achados em 1992, casal Carruthers e Carruthers³, torna-se imperativa a citação desse uso nesta revisão, sem a pretensão de incentivar os cirurgiões-dentistas na prática de tal uso, sendo considerada prática do médico Dermatologista. O uso para tratamento cosmético da toxina foi aprovado no Brasil, em 2000, com seu uso crescente, sendo o procedimento mais utilizado tanto no Brasil quanto nos Estados Unidos da América¹⁸. É importante frisar os resultados obtidos pela toxina nos músculos do terço superior da face, não só em rugas, mas na mímica das expressões faciais advindas do músculo frontal, incumbido de elevar as sobrancelhas (expressão de espanto), do prócero auxiliar que deprime as sobrancelhas (semblante de bravo), do músculo corrugador do supercílio auxiliar (expressão de preocupação), assim também o fechar dos olhos pelo músculo orbicular dos olhos¹⁸. Assim, a importância do conhecimento anatômico da área a ser trabalhada, além do emprego da toxina de maneira controlada, empregada por profissionais capacitados, autorizados, fazem com que a letalidade da droga não prive o seu uso. Duas aplicações anuais, com anamnese criteriosa, análise clínica pormenorizada e dependente da faixa etária do paciente, fazem com que seu emprego seja bastante seguro¹⁸. Tal conquista evoluiu do terço superior da face para a região inferior, passando a ser um procedimento cosmético, longe de ser classificado como cirúrgico, com comprovação e segurança mundial, cabendo a poucas drogas de amplo aceite, sendo extremamente democrática, com altas taxas de sucesso e enorme satisfação por parte dos pacientes que permitiram tal intervenção¹⁹.

MÚSCULOS MASSETER E TEMPORAL

A toxina botulínica pode ser utilizada para bruxismo, hipertrofia do masseter, disfunção temporomandibular, entre outras anormalidades²⁰. Até na motricidade proprioceptiva cuja força e resultantes podem ser controladas após uso de fixações em Implantodontia⁵. Conforme Kim *et al.*²¹, em 2010, a região muscular do masseter pode ser dividida em 6 partes, três na metade superior e três na metade inferior, por intermédio de uma linha imaginária. Recomendaram a aplicação triangular na metade inferior, em três pontos equidistantes por 2 cm. A toxina pode ser difundida em área de 3 cm em volta do local da punção. Alertaram para a inadvertida aplicação na área superior do masseter como responsável por iatrogenias nos ductos e estroma parotídeo. Sugeriram a aplicação de 25 unidades da toxina, sendo a aplicação bilateral com, em média, 50 unidades. No músculo temporal, a aplicação deve ser realizada em quatro pontos, três diagonalmente no longo eixo do músculo e 1 ponto atrás da apófise zigomática do osso frontal. Equidistantes 2 cm, com aplicação de 20 unidades. Se for aplicação bilateral, pode ser dividida em 4 pontos, 40 unidades. Para a aplicação simultânea dos músculos masseter e temporal, com envolvimento dos 4 músculos, preconizaram 90 unidades²¹. Os frascos de toxina são vendidos com 100 unidades. O pó deve ser dissolvido em solução fisiológica a 0,9%, deve ser conservada em freezer a -5°C ou geladeira entre 2 e 8°C. Variável de marca para marca comercial, algumas requerem frascos fechados armazenados em temperatura ambiente (15 a 30°C). Todavia, a solução reconstituída tem prazo de 24 horas mantida em geladeira (2 a 8°C)²⁰. Para ser aplicada, necessita de agulha de insulina (Figura 2). Para anestesiá-lo local, recomendaram gelo ou pomadas anestésicas como, por exemplo: benzocaína a 20%, lidocaína a 6% e tetracaína a 4% em torno de 15 a 20 minutos antes das aplicações; ainda, EMLA (lidocaína e prilocaína). Sugeriram^{20, 21, 22} também os seguintes passos: 1) uso de agulha adequada e volume correto do diluente (4 mL de solução fisiológica a 0,9%), 2) agulha em ângulo de 45° com injeção lenta do diluente na parede do frasco, 3) homogeneizar o conteúdo do frasco com leve giro, sem agitação, 4) inserir a agulha no frasco para aspiração da solução diluída, planejando-se a punção com agulha de insulina. Aplica-se 0,1 mL/dose de toxina, com o seguinte cálculo: 4 mL da solução diluída no frasco equivale a 100 U; 0,1 mL equivale a X, com o uso de uma regra de três. X

= 2,5 U, o que equivale dizer que a cada 0,1 mL se aplicam 2,5 U (Tabela 1). Vários parâmetros qualitativos e quantitativos interferem na dose por músculo. Segundo Vasconcelos *et al.*²⁰ (2017), a comunidade científica aceita como valor/unidade de 25, distribuindo-os em três pontos. Ou seja, 0,33 mL por ponto. Algumas reações podem ocorrer: reações como dor, cefaleia, edema, contusões, náuseas, dores faciais, ansiedade e prurido, entre outros inconvenientes²⁰.



Figura 2. Seringa para insulina estéril 1mL/cc U-100 com agulha fixa 29G 1/2" usada para aplicação da toxina botulínica.

ISSN 1983-5183

Tabela 1. Diluição.

Concentração da Toxina Botulínica em U				
Diluída	1 mL	2 mL	2,5 mL	3 mL
Seringa cheia 1 mL	100 U	50 U	40 U	33,33 U
0,1 mL	10 U	5 U	4 U	3,33 U
0,02 mL	2 U	1 U	0,8 U	0,67 U

CIRURGIA GENGIVAL RESSECTIVA ASSOCIADA COM TRATAMENTO DO SORRISO GENGIVAL

A cirurgia gengival ressectiva para aumento de coroa clínica e para remoção de falsas bolsas periodontais tem a finalidade de harmonizar a estética branca (promovida pelos elementos dentários) com a estética rosa (proveniente de uma arquitetura gengival condizente com saúde). O sorriso gengival pode ser classificado pela exposição de mais de 3 mm de tecido gengival durante o sorriso do paciente^{23, 24}. Várias modalidades são propostas para a terapêutica do sorriso gengival: gengivectomia, gengivoplastia, reposicionamento labial, miectomia e até a cirurgia ortognática²⁵. Os dois últimos procedimentos são muito invasivos e com alto índice de morbidade para o paciente, com um tempo apreciável de recuperação e retorno às atividades do dia-a-dia. No sorriso gengival causado pela hiperatividade ou hiperfunção muscular a toxina é o tratamento de primeira escolha, pela segurança e facilidade, rapidez e conservadorismo quando em comparação com terapias cirúrgicas, como a miectomia²⁴. Os locais de punção da toxina são determinados pela contração dos músculos envolvidos no sorriso. Apesar das inúmeras classificações propostas para o sorriso gengival (anterior, posterior, assimétrico e misto), a aplicação é feita convencionalmente, lateralmente à asa do nariz²⁶. No sorriso gengival posterior, os músculos zigomático maior e zigomático menor devem ser englobados, na região de maior contração do sulco nasolabial e a um ponto 2 cm lateral ao primeiro na linha do *tragus*. No caso de sorriso misto, a dose deve ser reduzida em 50% no ponto lateral à asa do nariz, com as aplicações anteriores sendo feitas de forma convencional. Nas assimetrias, por diferenças de contratura muscular, a toxina deve ser injetada com doses diferentes em cada lado facial²⁴. Complementa-se assim a cirurgia ressectiva da gengiva, feita anteriormente à aplicação da toxina, expondo-se os dentes, de forma bastante harmoniosa com o sorriso que se mostra mais natural com a “queda” do lábio superior^{27, 28}. Para Kuhn-Dall’Magro *et al.*²⁹ (2015), vários fatores etiológicos têm sido propostos para o tratamento do sorriso gengival: dentário, gengival, ósseo e muscular. Quando os três primeiros forem descartados, incluindo-se o comprimento labial, resta-se a hipercontração labial, que requer a toxina botulínica como alternativa terapêutica.

BRUXISMO

Existe uma contrariedade no tratamento do bruxismo pela gama de etiologias como: ansiedade, estresse, alergias, diversas personalidades, depressão, má oclusão dentária, distúrbios nutricionais, problemas e disfunções do sistema nervoso, abuso de drogas com ação direta nos neuroquímicos, além de fatores genéticos³⁰. Modernamente, a associação do bruxismo com espasmos musculares e episódios dolorosos nas costas, ombros e pescoço, tem reflexo direto na postura e no comportamento do indivíduo³⁰. Altos níveis de atividade motora mediada pelo sistema nervoso central induzem efeitos catastróficos na mandíbula, sendo tal redução conseguida com a terapia induzida pela toxina. Sener *et al.*³¹ (2007), demonstraram, num estudo

com 13 pacientes, em duas fases, sendo que na primeira fase todos os pacientes fizeram o uso de placa intraoral por 2 meses; e, após 2 meses sem a placa, receberam 60 UI de toxina botulínica, no masseter bilateralmente. Tanto a placa como a toxina minimizaram sobremaneira a dor, sendo as duas terapias benéficas para os pacientes. Afirmaram, ainda, que a toxina é uma alternativa para o bruxismo de cunho noturno, sendo mais confortável por não exigir nenhum dispositivo desconfortável para o paciente durante o sono. Segundo Long *et al.*³² (2012), dosagens menores do que 100 UI podem ser utilizadas confortavelmente em pacientes saudáveis para a terapia do bruxismo, o que está de acordo com outros autores³¹. Discordâncias foram encontradas em relação aos pontos de aplicação, em um ponto, em dois ou três pontos equidistantes no músculo masseter, bem como, em dois pontos no ventre anterior do temporal³⁰. Os pontos anteriormente discutidos nesse trabalho sobre o músculo masseter parecem ser os mais unânimes e amplamente aceitos nos artigos nacionais e internacionais pesquisados^{33, 34, 35}. Aplicações nos músculos pterigóideo lateral e medial não são difundidas em virtude da dificuldade de localização de tais pontos anatômicos. Além do masseter, o músculo temporal tem sido amplamente divulgado como referência anatômica para a aplicação da toxina e minimização dos sintomas do bruxismo severo. Vale ressaltar que tanto o uso da placa quanto da toxina são paliativos, não representando a cura do bruxismo, fatores etiológicos múltiplos têm que ser investigados, havendo muitos casos sem um prognóstico resolutivo.

DISFUNÇÕES DA ATM (DTM)

A disfunção da ATM (articulação temporomandibular) é composta por alterações funcionais e relaciona os músculos da mastigação, a ATM e as estruturas anatômicas anexas. Quanto aos seus sintomas: dores de cabeça, dores na face, sensibilização dos músculos da face ou da mastigação ao toque, ruídos articulares com zumbidos auriculares nos movimentos, limitação dos movimentos condilares, somados ao desajuste psicossocial promovido pelo estresse e incapacidade produtiva. A DTM pode ser classificada em artrogênica, miogênica e mista. A artrogênica pode ser causada por doenças sistêmicas inflamatórias ou infecciosas. A miogênica tem origem em hábitos parafuncionais como o bruxismo noturno, a onicofagia, apertamento, mordida profunda, podendo ou não ser acompanhada por dor. A mista nada mais é do que a associação da artrogênica com a miogênica³⁶. Sendo a classificação, bem como a etiologia, multifatoriais, é interessante a associação de terapias envolvendo áreas como a Fisioterapia, a Psicologia, a Fonoaudiologia e a Odontologia. Logo, ajustes oclusais pormenorizados, placas de mordida adaptadas, farmacoterapia apropriada e, até mesmo, procedimentos cirúrgicos, fazem parte das opções de tratamento. Somando-se a inibição do neurotransmissor acetilcolina nas terminações (já comentada), a toxina impede a ação de neuropeptídeos, tais como: glutamato, CGRP (ou PRGC, peptídeo relacionado ao gene da calcitonina) e a substância P. Essas substâncias estão relacionadas com o efeito analgésico proporcionado pela toxina na disfunção temporomandibular. Basicamente a aplicação é feita nos músculos masseter e temporal, como também há relatos de aplicação no pterigóideo lateral³⁶. Geralmente as áreas de aplicação demonstram maior volume e palpação dolorosa, bem como maior hiperatividade, avaliando-se por intermédio de controle eletromiográfico. Nos músculos da mastigação, cinco pontos são selecionados bilateralmente, conforme a contração, tendo-se como protocolo 2 pontos de punção em cada inserção e 1 ponto no ventre muscular. Para se evitar a migração da toxina botulínica é necessário: NÃO deitar ou repousar em decúbito ventral ou dorsal, não manipular a área, não ingerir álcool, não praticar atividade física ou serviços laborais intensos que demandem desgaste sistêmico ou emocional, não se expor ao sol, fazer compressa de gelo por 10-15 minutos, sem comprimir a área (compressa sem pressão), a cada 1-2 horas se houver edema. Efeitos adversos relatados na literatura consultada: queimadura química, anticorpos antitoxina, falta de tônus e força muscular nas áreas adjacentes à punção, disartria, hipersensibilidade local, dificuldade transitória ao

falar ou comer³⁶. As contraindicações relatadas incluem: pacientes gestantes, que estejam amamentando, alérgicos (a albumina), indivíduos com alterações musculares (miastenia gravis) ou neurológicas (neuropatias periféricas), assim como medicamentos que possam promover interações medicamentosas com a toxina (aminoglicosídeos, quinidina, bloqueadores de canais de cálcio e penicilamina)³⁶.

HIPERIDROSE

A transpiração excessiva nas palmas das mãos, na planta dos pés, ou nas axilas, com hiperatividade das glândulas sudoríparas, controladas pelo sistema nervoso autônomo simpático, é conhecida por hiperidrose³⁷. Tem incidência entre 0,6% e 1% da população mundial, sendo considerada benigna, porém desconfortável, constrangedora, com sequelas sociais, psicológicas e profissionais. Tem origem primária (sem etiologia conhecida) ou, secundária (advinda da obesidade excessiva, menopausa ou abuso do álcool e drogas para tratamento da depressão). O tratamento inclui medidas paliativas e consideradas definitivas. Desodorantes têm efeito limitado, empregando o cloreto de alumínio a 20%, duram 7 dias e causam irritação, perdendo o efeito com o tempo de uso. A iontoforese demonstra ser muito limitada. Drogas anticolinérgicas trazem efeitos colaterais indesejáveis: boca seca, visão turva, náusea e sono (portanto, paliativos). A exérese cirúrgica das glândulas axilares por excisão ou lipossucção é terapia definitiva, mas com inconvenientes: risco de hemorragia, infecção, parestesia, reinervações e cicatrizes aparentes. A secção do tronco simpático (simpatectomia), no tórax, também está associada com riscos inerentes: hemotórax, pneumotórax e Síndrome de Horner³⁷. A aplicação da toxina botulínica não promove riscos, sem necessidade de internações hospitalares, não há necessidade de anestesia considerada de grande porte, podendo o paciente retornar às suas atividades no mesmo dia. Apesar do efeito da toxina ser muito variável quanto ao tempo (de 4 meses em alguns e de 10 meses em outros poucos), a dor da aplicação e a fraqueza muscular em área contígua foram relatos comuns na literatura³⁶. Dias *et al.*³⁷ (2001), também relataram problemas com os custos da intervenção e do frasco-ampola (de um famoso produto comercial em todo o mundo), o que “seleciona” a condição sócio-econômica do paciente candidato a tal terapia. Assim, os estudos mostram que a toxina é muito útil no tratamento da hiperidrose sem colocá-lo como uma opção definitiva³⁷. Cogita-se o fato do uso da toxina, na área odontológica, no tratamento da hipersalivação. Atualmente o uso é promovido com drogas sialogogas para atendimentos curtos no consultório e com a finalidade de manter o campo cirúrgico isolado da saliva em procedimentos que assim o requeiram. Além disso, o uso que tem sido disseminado é no controle da hipersalivação em pacientes hospitalizados em unidades de terapia intensiva (UTIs), com motricidade reduzida e totalmente impossibilitados de controle neuronal simpático; a saliva acaba por dificultar as atividades normais, atrapalhando a deglutição típica e servindo de fonte de infecções oportunistas do ambiente oral.

SÍNDROMES DOLOROSAS

Dentro da Medicina humana, áreas médicas e odontológica, as aplicações da toxina envolvem: blefaroespasmos, espasmo hemifacial, espasticidade (acidente vascular cerebral, esclerose múltipla), rugas, linhas platismais, assimetrias, remodelamento de contornos, distonia cervical. Também: mioclonia palatal, estrabismo, nistagmo, sialorreia, distonia laríngea, “tics” motores e vocais, bruxismo, hiperidrose, distonia oromandibular (facial, bem como lingual), tremores de membros, cabeça, voz e queixo, Síndrome temporomandibular, hiperlacrimação, ptose protetiva, na osciloscopia, rigidez dolorosa, salivação gustatória, distonias ocupacionais, dor de cabeça tensional, fissura anal, obesidade, cotovelo do tenista, lesões esportivas, espasmos lombares e lombosacrais, várias distonias focais e segmentares, radiculopatia decorrente de espasmo muscular, constipação (na rinorreia), migrânea (enxaqueca), espasmo faríngeo,

ISSN 1983-5183

espasmo de esfíncter de Oddi, bexiga espástica neurogênica, discinergia detrusora, e anismo/vaginismo, entre outros³⁸. Vale ressaltar, sem pretender esgotar os tópicos, pois são muitos, a neuralgia do trigêmeo.

A neuralgia do trigêmeo mostra episódios de dores severas e alucinantes, podendo estar relacionada com infecções de cunho viral no gânglio trigeminal, tumores, esclerose múltipla, dentre outros. Afeta ao redor de 25 mil pessoas no mundo, acometendo prevalentemente, idosos. Para tratamento são usadas drogas anticonvulsivantes (carbamazepina), com efeitos colaterais: diplopia, sono, instabilidade emocional, problemas no fígado, além de intenso acompanhamento laboratorial, com exames frequentes, como hemogramas³⁸. A toxina tem proporcionado alívio imediato das dores, com diminuição das zonas de gatilho (*trigger points*), após 2 semanas de aplicação.

Na neuralgia pós-herpética, caracterizada por dor neuropática 3 meses após o desaparecimento das lesões da herpes-zoster. Fármacos têm sido utilizados para amenizar as dores, tais como: anticonvulsivantes, antidepressivos, opioides, drogas para bloqueios neurais, remédios para estimulação medular e até cirurgias. Claro, acompanhados de todos os inconvenientes de tais ministrações: visão com turvação, vômitos, tonturas, sedação, retenção urinária, cefaleias pós-punção medular, enfim. A toxina, assim, elimina o quadro doloroso por meio de aplicações na região alodínia, com doses de 2,5 até 7,5 UI, com ausência de efeitos adversos³⁸.

A Síndrome dolorosa regional complexa é constituída por respostas dolorosa a estímulos externos, com dor, edema e ineficiência motriz. O tratamento comum baseia-se em anti-inflamatórios não-esteroidais, antidepressivos tricíclicos (amitriptilina), relaxantes musculares (tizanida e baclofeno) e anticonvulsivantes. A toxina promoveu relaxamento muscular, melhora do tônus dos músculos envolvidos, atenuou a dor e estabilizou os reflexos motores³⁹.

A Síndrome dolorosa miofascial, com feixes tensos musculares, dor intensa em alguns pontos, dores regionais e à distância. Causada por traumas, inflamações, mudanças tônicas, enfim. Tratamento convencional com anti-inflamatórios não-esteroidais, opioides, analgésicos miorelaxantes, antidepressivos tricíclicos, entre outros. A toxina tem se mostrado mais efetiva do que o uso de anestésicos, com custos financeiros diminuídos e tempo de duração do tratamento menor. Os efeitos colaterais reversíveis apresentados foram: paralisia dos músculos da face e dificuldade de deglutição, retrocedentes em 4 semanas³⁸.

A migrânea, mais conhecida como enxaqueca (área médica), não possui uma causa definida. Dividida em: migrânea com aura e sem aura. Aura é um conjunto de sintomas como náuseas, palidez, visão borrada com imagens e flashes, dor no pescoço; apresentados antes da enxaqueca. O tratamento envolve antidepressivos tricíclicos, anticonvulsivantes, bloqueadores de canais de cálcio, betabloqueadores, fitoterapias, entre outros. Artigos mostram uma redução de 30% na frequência de quadros de enxaqueca com o uso da toxina. A terapia com a toxina demonstrou diminuição dos efeitos colaterais quando comparada a outras terapias, maior tolerância por parte dos pacientes e maior duração de efeito na diminuição da dor. Comparativamente: os efeitos colaterais da toxina foram – fraqueza muscular, ptose palpebral e dor no pescoço; já do anticonvulsivante – déficits cognitivos, parestesias e depressão³⁸.

Os benefícios da toxina botulínica são inúmeros. Longe de esgotar-se o assunto, fica claro que uma separação por áreas de atuação é racional e condizente. Contudo, discussões éticas e legais sobre o emprego da toxina são um retrocesso perto dos resultados obtidos dentro da literatura consultada; o que, de forma alguma, inviabiliza os avanços científicos alcançados com essa nova modalidade terapêutica^{39, 40, 41, 42, 43}.

CONCLUSÕES

Pelo exposto, depreende-se que:

- Dentro de uma curva de aprendizagem que exige muito treino, com capacitação adequada, a toxina botulínica pode e deve ser aplicada dentro da área odontológica.
- A discussão sobre área de atuação, emprego estético ou funcional, marca comercial ou disputas ético-legais fogem do escopo deste trabalho.
- A intervenção minimamente invasiva, que evita ou posterga uma indicação cirúrgica, torna o uso da toxina como uma ferramenta previsível e reversível, que causa discreta invasão tecidual, com menor morbidade, recuperação em curto intervalo de tempo e aceitação psicológica por parte do paciente.
- O sucesso do seu uso é perfeitamente justificado dentro da literatura consultada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CHERINGTON M. Clinical spectrum of botulism. *Muscle & nerve* 1998 Jun;21(6):701-10.
2. PIRES GS, Campos JPR, Furtado BT, Santos SS, Gomes AP. Botulismo e toxina botulínica: breve atualização. *J bras med* 2002 nov.-dez.;83((5/6)):13-6.
3. CARRUTHERS JD, Carruthers JA. Treatment of glabellar frown lines with C. botulinum-A exotoxin. *The Journal of dermatologic surgery and oncology* 1992 Jan;18(1):17-21.
4. ERBGUTH FJ. From poison to remedy: the chequered history of botulinum toxin. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)* 2008 115(4):559-65.
5. PEDRON I. Toxina botulínica: aplicações em odontologia. Florianópolis: Ponto; 2016.
6. BURGESS ASV, Dickens F, Zatman LJ. The action of botulinum toxin on the neuro-muscular junction. *J Physiol* 1949 109(1-2):10-24.
7. SPOSITO M. Toxina botulínica tipo A: propriedades farmacológicas e uso clínico. *acta-fisiatrica* 2004 11((Supl.1)):S7-S44.
8. SCOTT AB, Rosenbaum A, Collins CC. Pharmacologic weakening of extraocular muscles. *Investigative ophthalmology* 1973 Dec;12(12):924-7.
9. SCOTT AB. Botulinum toxin injection of eye muscles to correct strabismus. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1981 79(1):734-70.
10. MAHAJAN ST, Brubaker L. Botulinum toxin: from life-threatening disease to novel medical therapy. *American journal of obstetrics and gynecology* 2007 Jan;196(1):7-15.
11. LASALVIA CGG, Pereira LS, Cunha MC, Kitadai SPS. Custos e eficácia da toxina botulínica tipo A no tratamento do blefaroespasma essencial e espasmo hemifacial. *Arq Bras Oftalmol* 2006 69(5):701-5.

ISSN 1983-5183

12. OSAKI MH, Belfort Jr R. Qualidade de vida e custos diretos em pacientes com blefaroespasmos essenciais e espasmo hemifacial, tratados com toxina botulínica-A. *Arq Bras Oftalmol* 2004 67(1):43-9.
13. HALLETT M. One man's poison--clinical applications of botulinum toxin. *The New England journal of medicine* 1999 Jul 8;341(2):118-20.
14. CARRUTHERS J, Stubbs HA. Botulinum toxin for benign essential blepharospasm, hemifacial spasm and age-related lower eyelid entropion. *The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques* 1987 Feb;14(1):42-5.
15. PEDRON IG. Considerações ético-legais sobre a aplicação de toxina botulínica pelo cirurgião-dentista. *Odontol clín-cient* 2015 Out.-Dez.;14(4):789-96.
16. BRATZ PDE, Mallet EKV. Toxina botulínica tipo A: abordagens em saúde. *Rev Sau Int* 2015 8(15):15-6.
17. COLHADO OCG, Boeing M, Ortega LB. Toxina botulínica no tratamento da dor. *Rev Bras Anesthesiol* 2009 jun.;59(3):366-81.
18. RIBEIRO INS, Santos ACO, Gonçalves VM, Cruz EF. O uso da toxina botulínica tipo "A" nas rugas dinâmicas do terço superior da face. *Rev Univer Ibirapuera* 2014 jan./jun.;7(1):31-7.
19. SUNDARAM H, Signorini M, Liew S, Trindade De Almeida AR, Wu Y, Vieira Braz A, et al. Global Aesthetics Consensus: Botulinum Toxin Type A--Evidence-Based Review, Emerging Concepts, and Consensus Recommendations for Aesthetic Use, Including Updates on Complications. *Plastic and reconstructive surgery* 2016 Mar;137(3):518e-29e.
20. VASCONCELOS AFM, Filho GCS, Cavalcante AB, Vasconcelos BCE. Toxina botulínica nos músculos masseter e temporal: considerações farmacológicas, anatômicas e clínicas. *Rev Cir Traumatol Buco-Maxilo-Fac* 2017 abr./jun.;16(2):50-4.
21. KIM DH, Hong HS, Won SY, Kim HJ, Hu KS, Choi JH, et al. Intramuscular nerve distribution of the masseter muscle as a basis for botulinum toxin injection. *The Journal of craniofacial surgery* 2010 Mar;21(2):588-91.
22. SUNIL Dutt C, Ramnani P, Thakur D, Pandit M. Botulinum toxin in the treatment of muscle specific Oro-facial pain: a literature review. *Journal of maxillofacial and oral surgery* 2015 Jun;14(2):171-5.
23. MANGANO A, Mangano A. Current strategies in the treatment of gummy smile using botulinum toxin type A. *Plastic and reconstructive surgery* 2012 Jun;129(6):1015e.
24. PEDRON IG. Utilização da toxina botulínica tipo A associada à cirurgia gengival ressectiva: relato de caso. *Periodontia* 2014 24(3):35-9.
25. PEDRON IG, Aulestia-Viera PV. La toxina botulínica como adyuvante en el tratamiento de la sonrisa gingival. *Rev Clin Periodoncia Implantol Rehabil Oral* 2016 2016/07/15;10(2):87-9.

ISSN 1983-5183

26. SUCUPIRA E, Abramovitz A. A simplified method for smile enhancement: botulinum toxin injection for gummy smile. *Plastic and reconstructive surgery* 2012 Sep;130(3):726-8.
27. PEDRON IG. Aplicação da toxina botulínica associada à clínica integrada no tratamento do sorriso gengival. *J Health Sci Inst* 2014 32(4):365-9.
28. SENISE IR, Marson FC, Progiante OS, Silva CO. O uso de toxina botulínica como alternativa para o tratamento do sorriso gengival causado pela hiperatividade do lábio superior. *Rev Uningá* 2015 jul.-set.;23(3):104-10.
29. KUHN-DALL'MAGRO A, Calza SC, Lauxen J, Santos R, Valcanaia TdC, Dall'magro E. Tratamento do sorriso gengival com toxina botulínica tipo A: relato de caso. *RFO, Passo Fundo* 2015 jan./abr.;20(1):81-7.
30. TEIXEIRA SAF, Sposito MMM. A utilização de toxina onabotulínica A para bruxismo: revisão de literatura. *Rev bras odontol* 2013 Jul.-Dez.;70(2):202-4.
31. SENER HO, Oral N, Keyf F. Intramasseteric botulinum toxin injection is as effective as oral overnight splint in nocturnal bruxism. *Cephalalgia* 2007 2007;27(10):1191.
32. LONG H, Liao Z, Wang Y, Liao L, Lai W. Efficacy of botulinum toxins on bruxism: an evidence-based review. *International dental journal* 2012 Feb;62(1):1-5.
33. CÂMARA-SOUZA MB, Torre Canales G, Amaral CF, Rodrigues Garcia RCM, Manfredini D. Toxina botulínica como terapia para o bruxismo: existem evidências para sua indicação? . *Arch Health Invest* 2017 6((Special 1)):90.
34. SCHELLINI SA, Matai O, Igami TZ, Padovani CR, Padovani CP. [Essential blepharospasm and hemifacial spasm: characteristic of the patient, botulinum toxin A treatment and literature review]. *Arq Bras Oftalmol* 2006 Jan-Feb;69(1):23-6.
35. ZANINI M, Wulkan C. Pérolas sobre toxina botulínica. *Med Cutan Iber Lat Am* 2006 34(5):247-8.
36. BICALHO MB, Delgado FP, Borini CB. Toxina botulínica no tratamento da disfunção temporomandibular. *Polít Saúde Coletiva* 2015 set.;1(2):153-61.
37. DIAS L, Marçal L, Rodrigues M, Alves TCA, Pondé MP. Eficácia da toxina botulínica no tratamento da hiperidrose. *Rev Neurociências* 2001 9(3):93-6.
38. COSTA ETS, Xavier GLS, Cardoso AM. Utilização da toxina botulínica no tratamento de síndromes dolorosas. *Rev Cien Escol Estad Saud Publ Cândido Santiago-RESAP* 2017 3(2):97-110.
39. CAZUMBÁ FB, Sá RC, Kalil MTAC, Kalil MV, Fernandes GVO. Uso de toxina botulínica em Odontologia. *Int J Sci Dentistry* 2017 jan./jun.;23(47):1-8.
40. MARCIANO A, Aguiar U, Vieira PGM, Magalhães SR. Toxina botulínica e sua aplicação na Odontologia. *Rev Inic Cient Univ Vale Rio Verde* 2014 4(1):65-75.
41. MOREIRA KLAFF, Torres CKD, Dantas MDF, Andrade SMMS. Toxina botulínica A e intervenção fisioterapêutica no tratamento do ombro doloroso pós acidente vascular cerebral: relato de caso. *Semina: Ciênc Biol Saú* 2007 jul./dez.;28(2):119-26.

ISSN 1983-5183

42. AMORIM R. Toxina botulínica na paralisia cerebral. *Rev Nascer e crescer* 2007 16(3):186-7.
43. ALCOLEA López JM. Actualización sobre aplicaciones de la toxina botulínica en estética facial. *Cir plást iberolatinoam* 2011 37(1):81-90.

RECEBIDO EM 26/11/2018

ACEITO EM 21/01/2019