

Toxina botulínica: contexto histórico, molecular e de aplicação prática na área da saúde

Botulinum toxin: historical, molecular and practical context in health

Camila Cristine Araújo de Oliveira

Universidade do Estado do Rio Grande Norte, E-mail: camilaodonto06@gmail.com

Eloísa Cesário Fernandes

Universidade do Estado do Rio Grande Norte, E-mail: eloisa_cesario@hotmail.com

Karolinne Domingues de Oliveira Medeiros

Universidade do Estado do Rio Grande Norte, E-mail: karolinedomingos@hotmail.com

Maria Clara Braga Maia

Universidade do Estado do Rio Grande Norte, E-mail: bragaclaram@gmail.com

Eduardo José Guerra Seabra

Universidade do Estado do Rio Grande Norte, E-mail: ejgs1974@gmail.com

Pablo de Castro Santo

Universidade do Estado do Rio Grande Norte, E-mail: pablodecastrosantos@gmail.com

Resumo: O presente artigo aborda uma revisão integrativa da literatura que objetiva mostrar a importância da TxBo, desde seu contexto histórico, sua ação molecular e fisiológica, bem como seus benefícios, efeitos adversos e implicações legais na área da saúde, enfatizando a odontologia. Para tal, realizou-se um estudo retrospectivo e qualitativo de artigos entre os anos 1991 e 2018, nas bases de dados MEDLINE, SciELO, LILACS, BIREME, Science Direct e Google Scholar, utilizando os descritores: toxinas botulínicas, biologia molecular, *Clostridium botulinum*, e cirurgião-dentista. Foi verificado que a TxBo age na junção neuromuscular, impede a liberação de acetilcolina e promove a paralisia flácida. Também pode ser utilizada para a correção do sorriso gengival, bruxismo, disfunções e dores na articulação temporomandibular. Contudo, há contraindicações: doenças neuromusculares, reações alérgicas a toxina e usar aminoglicosídeos. Portanto, é importante compreender o funcionamento do TxBo no organismo e seus limites para utilização de forma segura e responsável na área da saúde.

Palavras-chave: Toxinas botulínicas. Biologia molecular. *Clostridium botulinum*. Botulismo. Odontologia.

Abstract: This article addresses an integrative literature review that aims to show a TxBo importance, from its historical context, molecular and physiological actions, as well as its benefits, adverse effects and legal implications in health, emphasizing dentistry. For this, a retrospective and qualitative study of articles between 1991 and 2018 was carried out in the databases MEDLINE, SciELO, LILACS, BIREME, Science Direct and Google Scholar, using the descriptors: botulinum toxins, molecular biology, *Clostridium botulinum*, and dental surgeon. It has been found that TxBo acts at the neuromuscular junction, prevents the release of acetylcholine and promotes flaccid paralysis. Therefore, it applies to: correction of the gingival smile, bruxism, dysfunctions and pain in the temporomandibular joint. However, there are contraindications: neuromuscular diseases, allergic reactions to the toxin and use of aminoglycosides. Therefore, it is important to understand the TxBo functions in the body and its limits to use safely and responsibly in health.

Keywords: Botulinum toxins. Molecular biology. *Clostridium botulinum*. Botulism. Dentistry.

Recebido em: 14/01/2019

Aprovado em: 17/03/2020



INTRODUÇÃO

As toxinas botulínicas (TxBo) fazem parte de um grupo de peptídeos hidrofílicos que possuem alta massa molecular, baixa capacidade de difusão nos tecidos, elevada toxicidade, sendo produzidas principalmente por cepas neurotígênicas de anaeróbio e esporos e sintetizadas por bactérias do gênero *Clostridium* (*Clostridium botulinum*, *Clostridium butyricum*, *Clostridium barati* e *Clostridium argentinensis*) (BARBOSA, et al., 2017; SMITH et al., 2015). A motivação para sua descoberta teve impulso em 1817, na Alemanha, quando Justinus Kerner descreveu pela primeira vez o botulismo a partir de observações de óbitos por envenenamento causado pela ingestão de salsicha defumada (CAZUMBÁ et al., 2017; COLHADO et al., 2009). A partir de então, várias pesquisas foram conduzidas para se compreender melhor a relação entre a doença e a toxina, bem como sua caracterização estrutural e mecanismo de ação. No entanto, apenas em 1895 ocorreu o isolamento do *Clostridium botulinum* e elucidação do mecanismo de ação responsável pela toxicidade (COLHADO et al., 2009; SPOSITO, 2009a). Existem oito sorotipos da toxina (A, B, C alpha, C beta, D, E, F e G), dentre elas, os tipos A, B e E são os mais relacionados ao botulismo em humanos e apresentam maior interesse biotecnológico, farmacêutico e de saúde pública (ZAGUI et al., 2008; KLEIN, 2004; SMITH et al., 2015; BERRY et al., 2012).

Já na década de 1900 devido ao surto de botulismo nos EUA, pesquisas se intensificaram e em 1920, na Califórnia, isolaram a neurotoxina, mas apenas em 1946 a toxina na forma cristalina foi desenvolvida e purificada por Dr. Edward J. Schantz e Dr. Erik A. Johnson em associação com o Dr. Carl Lamanna (SPOSITO, 2009). Diante dessas descobertas, pesquisadores sugeriram o uso da toxina Botulínica (TxBo) para o tratamento da hiperfunção muscular e, no final dos anos sessenta, iniciaram uma pesquisa observada em alguns primatas utilizando a toxina botulínica tipo A nos músculos oculares para o tratamento do estrabismo (CAZUMBÁ et al., 2017). No entanto, só em 1989 que a toxina botulínica A (sorotipo mais utilizado) foi aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) para fins terapêuticos que envolvesse distúrbios do movimento e, no ano seguinte, o consenso do National Institutes of Health (NIH) aprovou a toxina botulínica como um medicamento seguro e eficiente (SPOSITO, 2009a).

A TxBo possui elevada afinidade pelas sinapses colinérgicas, age bloqueando a liberação de neurotransmissores responsáveis pela contração muscular, atuando principalmente na inibição da exocitose de Acetilcolina (Ach) na fenda pré-sináptica. Dessa forma, promove o relaxamento ou paralisia do músculo alvo temporariamente, sem, contudo, alterar a condução neural de sinais elétricos e/ou a síntese e armazenamento de acetilcolina (MATOS et al., 2017; SANTOS et al., 2018; MOREIRA et al., 2018). Não obstante, a toxina pode enfraquecer seletivamente a

musculatura dolorosa, interrompendo também o ciclo espasmo-dor (COLHADO et al., 2009).

Dentre as diversas aplicações a TxBo pode ser usada para fins estéticos com o objetivo de minimizar marcas de expressões e rugas, provocando a paralisia muscular da área, conforme mostrado por Gimenez (2006), quando verificaram a diminuição nas rugas da glabella de pacientes tratados para blefaroespasmos. Não obstante, seu uso também é eficaz para diferentes distúrbios clínicos de origem neurológica, oftálmica e na odontologia (CAZUMBÁ et al., 2017).

Na área de atuação do cirurgião-dentista, a toxina pode ser usada em casos de bruxismo, disfunções e dores na articulação temporomandibular, dor orofacial, queilite angular, sorriso assimétrico, hipertrofia de masseter, pós-operatório de cirurgias periodontais e de implantes, sialorréia e nas dores de cabeça de origem dentária (BUOSI et al., 20011; MARCIANO et al., 2014). Atualmente, o cirurgião-dentista é habilitado ao uso terapêutico e estético, de acordo com a Resolução CFO-176/2016 desde que não extrapole sua área anatômica de atuação (superiormente ao osso hióide até o limite do ponto nário e anteriormente ao tragus, abrangendo estruturas anexas) e para casos de procedimentos não cirúrgicos, inclui-se também o terço superior da face.

Neste sentido, o presente artigo tem como objetivos mostrar a ação da toxina botulínica do ponto de vista da biologia molecular e neurofisiologia bem como sua abrangência de utilização na odontologia e em várias especialidades médicas, suas contra indicações e implicações legais, assim como alertar e informar os diversos profissionais sobre a importância de se trabalhar dentro das suas limitações.

MATERIAS E MÉTODOS

Para a construção deste artigo adotou-se a revisão integrativa da literatura, uma vez que ela contribui para o processo de sistematização e análise dos resultados, visando a compreensão de determinado tema, a partir de outros estudos independentes. Para elaboração da presente revisão, as seguintes etapas foram percorridas: identificação da questão de pesquisa e objetivo do estudo, busca da literatura, avaliação dos dados, análise dos dados e apresentação.

Para nortear a revisão integrativa, formulou-se a seguinte questão: qual é a importância da TxBo desde sua descoberta, suas ações moleculares e fisiológicas, até as aplicações práticas na área da saúde. O levantamento bibliográfico ocorreu por meio de buscas por artigos científicos encontrados em bases de dados MEDLINE, SciELO, LILACS, BIREME, ScienceDirect e Google Scholar, utilizando-se os seguintes descritores: toxinas botulínicas, biologia molecular, *Clostridium botulinum*, articulação temporomandibular e cirurgião-dentista. Os critérios de inclusão utilizados para a seleção da amostragem foram: textos disponibilizados na íntegra publicados entre os anos 1991 à 2018 nos idiomas inglês, espanhol e português, de aspectos metodológicos distintos que relacionassem o uso da toxina botulínica na área de atuação do cirurgião-dentista, os mecanismos celulares

e moleculares de ação, neurofisiologia, como também o histórico de utilização dessa neurotoxina. Utilizou-se como critérios de exclusão: estudos que não relacionassem a TxBo à biologia molecular ou odontologia, casos clínicos e estudos abertos. Foram encontrados 169 artigos, dos quais 83 foram selecionados e 48 utilizados conforme critérios de inclusão, posteriormente os artigos foram lidos integralmente e analisados.

Na coleta de dados dos artigos que foram incluídos na revisão integrativa, foram levados em consideração os seguintes itens: identificação do artigo original, características metodológicas do estudo, avaliação do rigor metodológico, das intervenções mensuradas e dos resultados encontrados. Para a análise e posterior síntese dos artigos que atenderam aos critérios de inclusão foi utilizado um quadro especialmente construído para esse fim, que contemplou os seguintes aspectos, considerados pertinentes: nome da pesquisa; nome dos autores; intervenção estudada; resultados; recomendações/conclusões. A análise e posterior síntese dos artigos que atenderam aos critérios de inclusão foram realizadas de forma descritiva, possibilitando observar, contar, descrever e classificar os dados, com o intuito de reunir o conhecimento produzido sobre o tema explorado na revisão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Síntese e caracterização da molécula

A TxBo é considerada uma das toxinas mais potentes encontrados na natureza, originadas através de bactérias do gênero *Clostridium* (BARBOSA et al., 2017). Quando a uma temperatura de 10°C, com uma determinada acidez e sem a presença de oxigênio, essas bactérias se reproduzem e secretam a TxBo. Mas ainda, em pequenas doses, podem ser empregadas como agente terapêutico em diversos tipos de tratamentos de saúde como na Neurologia, Fisiatria e Reabilitação, Oftalmologia, Gastroenterologia, Urologia, Otorrinolaringologia, Dermatologia, Cirurgia Plástica e Medicina Estética, Ginecologia e Ortopedia, que podem resolver disfunções e melhorar a qualidade de vida de pacientes (BARBOSA et al., 2017; SPOSITO, 2009a).

Do ponto de vista estrutural, a TxBo é uma cadeia polipeptídica simples de 150 kDa composta por três porções, denominadas de BONTOXILYSIN, com massa de 50 kDa cada. As duas cadeias pesadas (Hc e Hn) juntas somam 100 kDa, contêm dois domínios, o de ligação e o de translocação, e são responsáveis pela adesão aos receptores extracelulares (Hc) e internalização (Hn) da TxBo na célula nervosa, além de ajudar a translocação da cadeia leve para o citoplasma do neurônio. Já a cadeia leve (L) é longa, pode variar entre 422 e 445 segmentos peptídicos, possui massa de 50 kDa, é responsável pela atividade metaloproteásica zinco dependente que impede a liberação dos neurotransmissores, através do bloqueio das vesículas de fusão pré-sinápticas e como resultado, desenvolve diferentes papéis no processo de intoxicação celular e consequente bloqueio funcional.

(SPOSITO, 2009a; SPOSITO, 2009b; BRATZ et al., 2017)

A toxina, ao entrar em contato com neurônio pré-sináptico na junção neuromuscular se liga de forma irreversível, posteriormente é internalizada e então atua em uma endoprotease dependente de zinco para romper alguns dos peptídeos necessários à liberação de acetilcolina. A proporção do número de átomos de zinco na neurotoxina determina o potencial ativo da molécula, quando não contém zinco são inativas, esta inativação pode ser influenciada pela temperatura e tempo de incubação da cultura de bactérias (SPOSITO, 2009a).

A duração da ação da toxina, bem como seus efeitos são explicados por diferentes eventos bioquímicos que ainda não estão completamente elucidados, estima-se um período de dois a três meses, no entanto muitos fatores podem contribuir, dentre eles: o tempo de vida da cadeia L dentro do citosol; o turnover das proteínas alvo SNARE's (Receptor de Proteínas Solúveis de Associação ao Fator Sensível a N-etil maleimida), das VAMP (Proteína Associada à Membrana de Vesículas), bem como da SNAP-25 (Proteína de 25 kDa Associada a Sinaptossomo), da sintaxina e os eventos bioquímicos secundários relacionados à produção das SNARE's e ou à liberação de peptídeos. (COLHADO et al., 2009; SPOSITO, 2009a; SPOSITO, 2009b). A partir da compreensão da atuação das proteínas SNAREs, é possível entender melhor os mecanismos de ação neurofisiológicos relacionados a TxBo, isto confere mais segurança durante seu uso.

Mecanismo molecular de ação – neuromiologia

Em circunstâncias fisiológicas naturais, a sinapse acontece através de um estímulo nervoso que irá promover o influxo de cálcio no terminal sináptico, isso proporcionará a liberação de acetilcolina, a qual é um neurotransmissor que se encontra no interior de vesículas presentes no terminal do nervo motor e tem a função de promover uma despolarização na membrana pós-sináptica (ALBERTS et al., 2017). Dentro do neurônio, a membrana da vesícula de acetilcolina se funde a membrana pré-sináptica através de complexos de proteína SNARE's incluindo a VAMP e, dessa forma, ocorre a liberação do neurotransmissor na fenda sináptica. Em seguida, o neurotransmissor se ligará ao receptor de membrana pós-sináptico e promoverá a transmissão do impulso nervoso através de uma mudança elétrica e na permeabilidade da membrana pós-sináptica (CORTÉS-MONROY et al., 2014; BRATZ et al., 2015; DÍA et al., 2014). Contudo, caso a toxina seja injetada no ventre muscular e transportada para a placa motora, atuará nos terminais pré-sinápticos das fibras nervosas colinérgicas, bloqueando a liberação do neurotransmissor, bem como a atividade muscular excessiva e, por conseguinte disfunção na contratilidade do músculo (DÍA et al., 2014; LILLI et al., 2014).

O mecanismo de ação da toxina botulínica é apresentado em três etapas. A primeira é iniciada quando a cadeia pesada (H) se liga irreversivelmente

aos receptores colinérgicos pré-sinápticos, os quais são específicos para diferentes neurotoxinas. Essa especificidade ao local de ligação corresponde à alta seletividade a sinapses colinérgicas pelo fato desse receptor ser predominantemente encontrado nos terminais colinérgicos dos nervos motores através do domínio de ligação da cadeia pesada; dessa forma, isso ocasiona um bloqueio na liberação de acetilcolina desses terminais nervosos (COLHADO et al., 2009; SPOSITO, 2009b). Já a segunda etapa caracteriza-se pela internalização endocítica da toxina, através da cadeia pesada, mediada pelos receptores pré-sinápticos, o que resulta na formação de vesículas com a neurotoxina no interior (COLHADO et al., 2009; LILLO et al., 2014). Essas vesículas têm um pH ácido no seu interior, e por isso permite que algumas alterações na conformação da estrutura da proteína facilitem sua passagem através de canais iônicos, necessários para translocação da cadeia leve (DÍA et al., 2014). Após a internalização, ocorre a clivagem da molécula de TxBo em duas cadeias, uma pesada e outra leve, através de proteases. (CAZUMBÁ et al., 2017; BRATZ et al., 2015). Não obstante, a terceira e última etapa caracteriza-se pelo bloqueio neuromuscular, o qual ocorre quando a cadeia leve, que tem atividade catalítica, é translocada do endossoma para o citoplasma neuronal e cliva as proteínas SNAREs de acordo com a especificidade de cada tipo de toxina como, por exemplo, os sorotipos A e E clivam a SNAP-25, já o sorotipo C age como protease na syntaxina, ambas proteínas SNARE da membrana pré-sináptica, e os tipos B, D, F, e G clivam especificamente a VAMP, mais conhecida como sinaptobrevina II, proteína localizada na vesícula sináptica (COLHADO et al., 2009; DÍA et al., 2014).

A partir da compreensão do mecanismo neurofisiológico, verifica-se que a TxBo impede o acoplamento e a fusão das vesículas de acetilcolina na superfície interna da membrana celular, inibindo a exocitose do neurotransmissor no espaço sináptico e a despolarização do terminal pós-sináptico, induzindo a paralisia flácida nas fibras musculares atingidas. Portanto, diante de tudo isso, percebe-se que a clivagem dessas proteínas pré-sinápticas é a base para a ação destas toxinas sobre a liberação de neurotransmissores (COLHADO et al., 2009). Como consequência, a ação clínica evidente é a fraqueza ou paralisia dose-dependente no músculo esquelético nas terminações nervosas motoras. O primeiro efeito na musculatura é sobre a função do neurônio motor alfa, responsável pela estimulação das fibras musculares propriamente ditas, mas a TxBo pode afetar também os neurônios motores gama que inervam o fuso muscular. A inibição destes últimos resulta em diminuição do tônus muscular, devido a consequente diminuição do feedback aferente sobre o neurônio motor alfa, proveniente do fuso muscular (COLHADO et al., 2009).

HISTÓRICO DA UTILIZAÇÃO EM ODONTOLOGIA

A toxina botulínica foi descoberta de forma casual durante o século XVIII nas frias regiões do sul

da Alemanha durante as Guerras Napoleônicas. As privações, nesse contexto de guerras, fizeram o povo daquela região consumir salsichas contaminadas pelo *Clostridium botulinum* o que culminou em muitas mortes por intoxicação (BARBOSA et al., 2017). Então, estudos foram iniciados na época, e dentre os estudiosos se destacou Justinius Kerner, o qual relacionou um “ácido gorduroso” presente nas salsichas deterioradas com os efeitos tóxicos do botulismo e sugeriu a primeira teoria de tratamento para transtornos de hiperatividade muscular através do uso deste ácido. Essa teoria foi aceita na década de 1960 após a comprovação de seu uso efetivo com finalidade terapêutica por Allan Scott (BARBOSA et al., 2017).

Outro estudo realizado por Scott em 1981 apresentou as características da TxBo assim como sua preparação e resultados da utilização dessa toxina em músculos extraoculares de macacos e seres humanos, como modalidade terapêutica (BARBOSA et al., 2017). A partir de então a TxBo passou a ser mais conhecida por sua utilização na medicina estética e em propriedades terapêuticas (MATOS et al., 2017). Abaixo se observa um breve histórico da utilização da TxBo pelo cirurgião-dentista:

- 1999 - Foi publicado o artigo “The use of botulinum toxin for the treatment temporomandibular disorder” por Freund B; Schwartz M., os quais concluíram que o uso da TxBo apresenta uma melhora significativa na dor, função, abertura da boca e sensibilidade causadas pela disfunção da articulação temporomandibular (FREUND et al., 1998).
- 2000- Tan EK e Jankovic J. chegam a conclusão que o uso da TxBo em pacientes com bruxismo grave é um tratamento seguro e eficaz se administrada por profissionais experientes (TAN et al., 2000)
- 2002 a 2004- Dra. Dayse Manrique inicia estudo sobre tratamento da sialorréia em pacientes com esclerose lateral amiotrófica (ELA) com o uso da TxBo (MANRIQUE, 2005).
- 2003- é publicado no jornal de cirurgia bucomaxilofacial o artigo “Type A botulinum toxin in the treatment of chronic facial pain associated with masticatory hyperactivity”. Esse conclui que a injeção local de TxBo é eficiente no tratamento para dor facial crônica associada à hiperatividade dos músculos mastigatórios (LINDERN, 2001).
- 2005- Mario Polo publica estudo o qual mostra a eficácia da TxBo na correção do sorriso gengival (POLO, 2005).
- 2006- Monroy et al descreve no artigo “The use of botulinum toxin-a in the treatment of severe bruxism in a patient with autism: a case report” que mais pesquisas são necessárias para determinar as doses ótimas e a frequência de injeção, no entanto, a toxina botulínica tipo A parece ser um método alternativo para o controle do bruxismo na população com necessidades especiais (MONROY, et al., 2006).

- 2008- É publicado o artigo “Manejo odontopediátrico integral em distonia orofacial infantil: caso reporte” que em um paciente de 12 anos com paralisia cerebral discinética é usado a toxina botulínica nos músculos mastigatórios devido à retração e dificuldade na abertura mandibular bilateral. Foi concluído que a TxBo em distúrbios orofaciais distônicos pode melhorar o alinhamento e abertura mandibular, evitando o desenvolvimento de complicações relacionadas à articulação temporomandibular (HERMOSILLO et al., 2008).
- 2011- Durante um ano a TxBo foi utilizada para tratamento de bruxismo por Redaelli que considerou a TxBo um método simples de tratamento do bruxismo, sem efeitos colaterais e apreciado pelos pacientes (REDAELLI, 2011)
- 2014- Escóssia et al descreve que a TxBo é considerada minimamente invasiva, eficaz e que representa uma forma de tratamento temporário para minimizar o sorriso gengival (ESCÓSSIA et al., 2014)
- 2015- Pedron realizou um trabalho com uma paciente que queixa-se de escape de saliva durante a fonação, vestibularização dos dentes anteriores, hipermiotonia do lábio superior e discreto sorriso gengival. A paciente foi submetida aos tratamentos periodontal e ortodôntico. Após sua conclusão, foi aplicada a toxina botulínica que promoveu a deiscência uniforme do lábio superior, reduzindo a hipermiotonia e o sorriso gengival, favorecendo o vedamento labial e minimizando a queixa do escape salivar e sorriso gengival (PEDRON et al., 2015).
- 2016- Pedron publica um relato de caso em que afirma a utilidade da TxBo na melhora do sorriso gengival, e ainda quando associada à cirurgia gengival ressectiva fornece melhores resultados (PEDRON et al., 2016).
- 2018- Chagas et al fala da eficácia da TxBo na redução da exposição gengival excessiva causada pelos músculos elevadores do lábio superior hiperfuncional, contudo, pondera seu efeito transitório (CHAGAS et al., 2018).

Principais aplicações

A TxBo tem sido usada rotineiramente na oftalmologia, principalmente para tratamento blefaroespasmos essencial (BE) e espasmo hemifacial (EH). O BE é uma doença idiopática que afeta o músculo *orbicular oculi*. Como consequência, observou-se o fechamento involuntário, espasmódico e bilateral das pálpebras. Este tipo de fechamento pode evoluir para uma cegueira funcional com severa limitação social, interferindo em diversas atividades, tais como: ler, caminhar, trabalhar e cuidar dos afazeres domésticos (CUNIA et al., 2012). Já o EH caracteriza-se por contração involuntária do sistema muscular inervado pelo nervo facial, sendo na maioria das vezes unilateral. Resulta da compressão desse nervo por um ramo anômalo da artéria basilar ou

cerebelar. A TxBo é o tratamento de escolha para ambas as doenças. Nos pacientes com BE, a toxina é aplicada em vários pontos nas pálpebras superiores, inferiores e região superciliar. Nos pacientes com EH, além dos pontos ao redor dos olhos e região superciliar, é aplicada em outros músculos do lado afetado (SUGANO et al., 2013; VARANDAS, 2007)

Atualmente, vive-se em uma ditadura de padrões estéticos, que leva uma grande parte da sociedade a submeter-se a procedimentos em função da aparência. A TxBo em estética é empregada no tratamento de assimetrias faciais, marcas de expressão, hiperidrose nas mãos, pés, axilas (BRATZ et al., 2015). As rugas de expressão, hipercinéticas, são mais facilmente notadas no terço superior da face, onde os tratamentos cirúrgicos são bastante invasivos e com resultados menos exuberantes. Por isto, o terço superior da face tem sido alvo de tratamento com TxBo e este tem sido relatado como de grande sucesso em inúmeros estudos científicos (SPOSITO, 2009a). O cirurgião-dentista possui conhecimento no que diz respeito a estruturas físicas da cabeça e pescoço, dessa forma, é possível tratar de determinadas afecções da face e da cavidade oral de forma eficiente e segura com a aplicação da toxina botulínica, levando em consideração seu treinamento específico e todo seu conhecimento (MARCIANO et al., 2014)

Na clínica odontológica, a TxBo tem sido empregada na correção do sorriso gengival, bruxismo, disfunções e dores na articulação temporomandibular. O sorriso gengival é caracterizado pela exposição de mais de 2 mm de gengiva durante o sorriso, onde em um sorriso harmonioso ocorre a exposição de 1 a 2 mm, pela migração apical do lábio superior. Existem diversos fatores que o influenciam, como por exemplo: excessivo crescimento vertical da face, projeção horizontal da maxila, erupção anormal dos dentes superiores, lábios superiores mais curtos que o normal, maior elevação do lábio superior durante o sorriso (VARANDAS, 2007). É importante ressaltar que o músculo elevador do lábio superior se insere na sua derme e no músculo orbicular da boca, e em um paciente com sorriso gengival há uma hiperfunção dos músculos comparados aos normais. Nesse contexto, o uso da toxina botulínica é mais precisamente estético, tendo como vantagens a facilidade da técnica, alta tolerabilidade, baixo teor de complicações e efeito imediato, porém a desvantagem está relacionada ao tempo de permanência, que é menor que seis meses (PASCOTTO et al., 2005).

A TxBo também pode ser usada em pacientes que apresentam bruxismo. O bruxismo, segundo a Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono (ICSD – 1997), apresenta movimentos estereotipados e periódicos com ranger e/ou cerrar de dentes, devido à contração rítmica dos músculos masseteres. Essa patologia é a principal causa de lesão traumática do periodonto e de hipermobilidade dentária, além de proporcionar maior risco de disfunção da articulação temporomandibular (ATM) e gerar uma hipertonicidade dos músculos mastigatórios e dores de cabeça na região do músculo temporal (ALÓE et al., 2003). Logo, a sintomatologia miofacial dessa

patologia é evidenciada por região muscular dolorosa e presença de sensibilidade localizada em determinados pontos, “trigger-points”. Como terapêutica, a TxBo é indicada em casos de bruxismo severo, por este apresentar contração facial, trismo e alterações oclusais, os quais influenciam na correta abertura e fechamento da mandíbula, proporcionando uma alteração na fala e mastigação. Para outros tipos de bruxismo o cirurgião-dentista pode utilizar outros meios de tratamento, como ajustes, placas interoclusais e medicamentos, relaxantes musculares (CAZUMBÁ et al., 2017).

Em relação às disfunções e dores na articulação temporomandibular, a TxBo é indicada por seu efeito miorelaxante, promovendo uma melhora na dor apresentada, pois as dores dessa disfunção são ocasionadas, segundo a teoria da síndrome dolorosa de disfunção miofascial, por espasmos musculares derivados da hiperatividade, distensão ou contração do músculo. A dor, normalmente está localizada na área pré-auricular, sendo irradiada para a região temporal, frontal ou occipital, e pode apresentar-se como cefaléia, otalgia, zumbido nos ouvidos ou até mesmo dor de dente (CAZUMBÁ et al., 2017). Não obstante, as TxBo podem causar o botulismo e por isso necessita sempre ser utilizadas por profissionais capacitados e

treinados para tal procedimento (MARCIANO et al., 2014).

Contraindicações, efeitos adversos e implicações legais do mau uso

Apesar dos inúmeros benefícios e opções clínicas de tratamento, a TxBo, se for administrada de forma irresponsável pode causar várias complicações ao paciente, como dito por Cazumbá et al. (2017) a diferença da toxina botulínica em tratamento ou veneno vai depender da dosagem aplicada. A dose letal média é de 1 nanograma de toxina por quilograma de peso corporal (10-9 g/kg) e cerca de 50% da população exposta a essa dose pode ir a óbito (CAZUMBÁ et al., 2017). Por isso, com o aumento do uso clínico da toxina botulínica é importante tanto para o profissional como para o paciente entender não só seu mecanismo de ação e aplicações, como também, suas contraindicações, efeitos colaterais e implicações legais do mau uso da substância.

Os efeitos colaterais, apresentados na tabela 1, apesar de raros, estão relacionados com a frequência e a quantidade de dose administrada, contudo, eles são transitórios e desaparecerão algumas semanas após a aplicação (AMANTÉA et al., 2003; CAZUMBÁ et al., 2017).

Tabela 1: Efeitos colaterais da Toxina Botulínica

Autores	Intervenção estudada	Resultados	Recomendações/Conclusões
Dutton	O autor abordou os efeitos sistêmicos e locais causados pela toxina botulínica, quando usada em tratamento de espasmos musculares craniocervicais	Hipotensão, náusea, vômitos, disfagia, síndrome semelhante à gripe, fraqueza generalizada de músculos distantes ao sítio de administração da toxina.	As complicações ainda podem não ser evidentes a longo prazo. No entanto, até esses dados se tornarem mais claros, é melhor aconselhar os pacientes a receber o mínimo de doses da toxina durante a vida.
Queiroz	A autora avaliou os efeitos da toxina botulínica em associação com um novo protocolo de fisioterapia.	Náusea, ausência de controle da salivação, sintomas gastrointestinais	Efeitos colaterais sistêmicos são pouco comuns, sem gravidade e transitórios.
Sposito	A autora mostrou todas as informações da toxina botulínica tipo A.	Disfagia, síndrome semelhante à gripe, fraqueza generalizada de músculos distantes ao sítio de administração da toxina, dor, hematoma, edema, sintomas gastrointestinais, reações alérgicas, ptose de pálpebra e de sobrelanceiras.	A toxina botulínica é um recurso terapêutico eficaz, seguro e consistente para o tratamento de diferentes doenças, fundamentado em evidências clínicas.
Cortés-Monroy; Soza	As autoras trataram sobre a segurança do uso clínico da toxina botulínica.	Disfagia, síndrome semelhante à gripe, dificuldade ou insuficiência respiratória	As reações adversas são mínimas na maioria dos pacientes tratados, desde que use doses terapêuticas e a técnica apropriada.
Benson; Palin; Holt	Os autores relataram o uso da toxina botulínica em caso de hiperhidrose.	Síndrome semelhante à gripe, Dor, hematoma, edema, reações alérgicas, ptose de pálpebra e de sobrelanceiras	Os efeitos colaterais são transitórios e as revisões sistemáticas realizadas confirmaram o perfil de segurança a longo prazo da toxina botulínica no tratamento de doenças axilares.

Fonte: autoria própria.

Os riscos de insucessos serão contabilizados e reduzidos à medida que a dosagem, o local de aplicação e técnica forem obedecidas fielmente (Barbosa et al., 2017). Para isso o Conselho Federal de Odontologia (CFO), no Art. 6, Inciso I e II expõe que o cirurgião-dentista pode “praticar todos os atos

pertinentes da odontologia decorrentes de conhecimentos adquiridos em curso regular ou em cursos de pós-graduação”, como também, “prescrever e aplicar especialidades farmacêuticas de uso interno e externo, indicadas em Odontologia”(Barbosa et al., 2017; Resolução CFO-146/2014., abril de 2014). No

entanto, o cirurgião-dentista deve ser capacitado e certificado para aplicação da TxBo, fica claro então que é necessário a realização de cursos de especialização ou atualização direcionados ao uso da toxina (Barbosa et al., 2017). Além disso, cabe ao profissional seguir uma postura bioética, agindo com

compaixão, amor ao próximo e solidariedade, garantindo os direitos e prezar pela saúde e bem-estar dos envolvidos (Santos et al., 2018).

Além dos efeitos colaterais, as contraindicações para utilização da TxBo em pacientes são mostradas na tabela 2 abaixo.

Tabela 2: Contraindicações para utilização da Toxina Botulínica

Autores	Intervenção estudada	Resultados	Recomendações/Conclusões
Amantéa et al.	É contraindicada para pacientes que sofrem de doenças neuromusculares, como: miastenia gravis, distúrbio de transmissão neuromuscular associado com fraqueza e fadiga anormais ao exercício; síndrome de Lambert Eaton; doença autoimune adquirida; mulheres grávidas e/ou em período de lactação; pacientes que usam aminoglicosídeos e que possuem reações alérgicas à toxina.	Pacientes portadores de mastenia gravis, distúrbio de transmissão neuromuscular, síndrome de Lambert Eanton, doença autoimune adquirida, mulheres grávidas e lactantes, pacientes que usam aminoglicosídeos e alérgicos não devem utilizar a toxina botulínica.	Conclui-se que a toxina botulínica tipo A é uma alternativa terapêutica para pacientes portadores da síndrome dolorosa da articulação temporomandibular. Ela irá promover o relaxamento dos músculos mastigatórios, diminuindo a dor e possibilitando uma função mandibular apropriada. Os efeitos colaterais são raros e, mesmo que existam, são transitórios, não acarretando maiores problemas aos pacientes. Contudo, há necessidade de mais pesquisas sobre o tema.
Cazumbá et al.	A toxina botulínica tem seu uso contraindicado em pacientes com problemas neuromusculares, incluindo os distúrbios de transmissão neuromuscular e doença autoimune adquirida, como a miastenia gravis, mulheres grávidas, ou no seu período de lactação, pacientes que usam aminoglicosídeos, ou que apresentam alguma reação alérgica à toxina.	Não é recomendado que pacientes com distúrbios de transmissão neuromuscular, doença autoimune adquirida, miastenia gravis, mulheres grávidas e lactantes, pacientes que usam aminoglisídeos e alérgicos façam uso da toxina botulínica	É concluído que o uso da toxina botulínica leva a diminuição da hiperatividade do músculo e por isso vem sendo utilizada em diversas patologias ou desvios de padrão, como o sorriso gengival. Contudo seu efeito não é duradouro e o profissional cirurgião-dentista precisa de domínio e conhecimento anatômico adequado.
Matos et al.	Contraindicações para o uso da toxina botulínica: como o uso no tratamento de pacientes com processos inflamatórios presentes na pele e no local em que é realizada a aplicação; a coadministração de antibióticos que contêm aminoglicosídeos; alergia a albumina ou outros agentes que interferem na transmissão neuromuscular; a gravidez e amamentação e o uso em pacientes com doenças no sistema nervoso periférico.	A toxina botulínica é contraindicada para pacientes com processos inflamatórios presentes na pele, pacientes que usam aminoglicosídeos, alérgicos a albumina, grávidas e lactantes e pacientes com doenças no sistema nervoso periférico	Compreende-se que o uso da toxina botulínica pelos cirurgiões-dentistas, apresenta-se como um tratamento eficaz para a correção do sorriso gengival, a toxina pode trazer benefícios para o paciente como um tratamento alternativo menos invasivo. Apesar de seus usos da prática odontológica faz-se necessário novos estudos sobre a droga, pois trata-se de uma poderosa ferramenta terapêutica que veio para trazer mais qualidade de vida para os pacientes.
Francesco; Salles	O uso da toxina botulínica é contra indicado em pacientes que sofrem de doenças neuromusculares, doença autoimune adquirida, mulheres grávidas, ou no período de lactação, pacientes que usam aminoglicosídeos, ou alérgicos.	Não é recomendado o uso da toxina botulínica em pacientes com doenças neuromusculares, doença autoimune adquirida, mulheres grávidas e lactantes, pacientes que usam aminoglicosídeos e alérgicos	Os estudos revisados concluíram que a toxina botulínica é viável e tem demonstrado ser eficiente, apresentando bons resultados em relação à diminuição dos sintomas do bruxismo. Os efeitos colaterais não se mostraram importantes, e tiveram poucos dias de duração como, por exemplo, dificuldade de mastigação ou fala, disfagia e dores musculares.

Fonte: autoria própria.

Ademais se deve ressaltar que existem alguns problemas devido ao mau uso da TxBo, tais como: aplicação de dosagem insuficiente, punção incorreta no músculo alvo, administração fora dos limites previamente estabelecidos (diversas aplicações recorrentes no mesmo músculo), falhas na reconstituição, manipulação e armazenamento do produto e expectativas irreais por parte do paciente

e/ou do profissional¹. O mau uso da TxBo no paciente, pode acarretar em implicações legais, tais como consta no artigo 18 da lei nº. 4.324 que prevê advertência confidencial, em aviso reservado; censura confidencial, em aviso reservado; censura pública, em publicação oficial; suspensão do exercício profissional até trinta dias e cassação do exercício profissional ad referendum do Conselho Federal.

Para obtenção de sucesso no uso de qualquer técnica terapêutica deve-se realizar um adequado diagnóstico diferencial, onde qualquer restrição e contraindicações sejam respeitadas. Ressaltando a importância do preenchimento correto da ficha clínica, assim como dos orçamentos, exames de imagens, modelos de estudos e contratos que forem feitos

durante o tratamento e o seu devido armazenamento durante o prazo de vigência legal de toda documentação pertinente ao tratamento, pois isso deixará o profissional resguardado em casos de inconvenientes legais (Barbosa et al., 2017). Sendo importante ressaltar suas principais indicações na odontologia (Tabela 3).

Tabela 3: principais indicações da TxBo na odontologia

Autores	Intervenção estudada	Resultados	Recomendações/ Conclusões
Cazumbá et al.	A toxina botulínica tem sido bastante utilizada nos consultórios odontológicos para a correção do sorriso gengival. A característica principal do sorriso gengival é a exposição de mais de 2 mm de gengiva durante o sorriso.	Os pacientes que realizam a correção do sorriso gengival através da utilização da toxina botulínica recebem um tratamento menos invasivo e com o resultado imediato.	É possível concluir que a utilização da toxina botulínica traz bastantes benefícios para os pacientes, porém vale salientar que seu efeito não é definitivo, tendo que ser reaplicada em um período de 3 a 6 meses.
Amantéa et al.	O paciente com disfunção temporomandibular sente dor na região da maxila e mandíbula, podendo sentir também cefaleia e zumbido no ouvido. Uma alternativa de tratamento para essa doença é a aplicação da toxina botulínica do tipo A. A mesma é aplicada na região dos músculos da mastigação promovendo a melhora da dor.	A utilização da toxina botulínica A é uma alternativa viável de tratamento para o alívio da dor ocasionada pela disfunção temporomandibular.	A literatura aponta que a toxina botulínica do tipo A pode ser utilizada nos consultórios odontológicos como uma alternativa terapêutica para os pacientes que são portadores da disfunção temporomandibular.
Marciano et al.	Na rotina do consultório odontológico, o uso da toxina botulínica se tornou uma prática cada vez mais comum e seu uso de forma terapêutica é mais comum no tratamento do bruxismo. O bruxismo é uma doença que gera o desgaste dos dentes e promove a fadiga muscular. A toxina botulínica também pode ser utilizada pelo cirurgião- dentista como tratamento pré-cirúrgico, procedimento que antecede a instalação do implante dentário.	Quando a toxina botulínica é aplicada nos músculos da mastigação, a tensão que é gerada durante o bruxismo é diminuída, promovendo um alívio das dores. Além disso, o tecido não tem força suficiente para promover o atrito e gerar o desgaste dos dentes do paciente. A toxina botulínica promove o relaxamento dos músculos diminuindo a carga gerada na região do implante, com a diminuição dessa força a ósseo-integração ocorre de forma mais facilitada, diminuindo o risco da perda do implante.	É possível concluir que a toxina botulínica é um recurso viável e seguro para o uso do tratamento do bruxismo, pois gera conforto e funcionalidade ao paciente. A colocação do implante dentário é um procedimento cirúrgico bastante delicado e a toxina botulínica é um poderoso aliado para permitir uma maior segurança aos pacientes e ao profissional, pois diminui a possibilidade de perdas gerada pela falta de ósseo- integração. Com isso, é possível concluir que o uso da toxina botulínica nesses casos traz vários benefícios para o paciente.
Gonçalves	A hipertrofia do músculo masseter é caracterizada por um desenvolvimento excessivo, que pode ser uni ou bilateral, do músculo. Esse desenvolvimento gera um desconforto estético para o paciente. A sialorreia é o aumento do fluxo salivar. Normalmente esse fluxo é mais elevado quando o bebê está em desenvolvimento da cavidade oral. Tende a cessar após a fase de maturação da cavidade oral, sendo considerada patológica quando permanece após a criança completar 2 anos de idade. As assimetrias faciais se manifestam na face, a partir de uma infinidade de motivos.	A aplicação da toxina botulínica no músculo masseter causa atrofia do músculo, impedindo seu desenvolvimento. A aplicação da toxina botulínica é uma alternativa de tratamento para pacientes portadores de sialorreia. Pois, quando aplicada nas glândulas salivares, inclusive as glândulas parótidas e submaxilares, inibe a estimulação dos receptores colinérgicos. Resultando em uma redução de saliva produzida e secretada. O uso da toxina botulínica para correção de assimetrias faciais permite um resultado imediato e praticamente indolor e menos invasivo.	Dessa forma, é possível observar que a utilização da toxina botulínica nesses casos é algo que traz um resultado satisfatório e sem maiores danos ou efeitos colaterais para os pacientes. Portanto, o resultado do tratamento com a toxina botulínica para as correções das assimetrias faciais é altamente satisfatório tanto por parte dos pacientes, quanto dos profissionais da odontologia.

Fonte: autoria própria.

CONCLUSÃO

A neurotoxina apresenta uma vasta aplicação nas ciências da saúde, com destaque para a odontologia e em diversos tipos de tratamentos funcionais e estéticos. Verificou-se a importância da compreensão histórica da TxBo, dos mecanismos de ação celular, molecular e fisiológico, bem como suas possibilidades e limites. Este conhecimento influencia na capacidade de melhor percepção para sua utilização com mais segurança no paciente, bem como outras possibilidades de tratamentos na área da saúde. A utilização da TxBo requer conhecimento necessário para compreender os efeitos que está podendo causar em nível local e sistêmico, bem como, seus riscos, benefícios e responsabilidade ética. Neste sentido há necessidade da toxina ser administrada por profissionais qualificados e que tenham respaldo legal para o uso da mesma.

REFERÊNCIAS

ALBERTS, B.; JOHNSON, A.; LEWIS J.; MORGAN, D.; RAFF, M.; ROBERTS, K.; WALTER, P.; WILSON, J.; HUNT T. *Biologia Molecular da Célula*. 6ª edição; 2017.

AMANTÉA, D. V.; NOVAES A. P.; CAMPOLONGO, G. D.; PESSOA, B. T. A utilização da toxina botulínica tipo A na dor e disfunção temporomandibular. *JBA*. 2003; 3(10): 173.

BARBOSA, R.M.C.; BARBOSA, A. R. J. *Toxina Botulínica em odontologia*: 1.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.

BENSON, R. A.; PALIN R.; HOLT P. J. E. Diagnosis and management of hyperhidrosis. *BMJ*. 2013;347:f6800.

BERRY, M. G.; JAN J. S. Botulinum neurotoxin A: A review. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* (2012) 65, 1283 e 1291.

BRATZ, E. D. P.; MALLETT E. K. V. Toxina Botulínica Tipo A: Abordagens Em Saúde. *Revista Saúde Integrada*. 2016; ISSN 2447-7079.

BUOSI, M.B.; CARVALHO L. G.; CUBO, R.; FABRÍCIO, B.; IANELI L. C.; OLIVO J. Z. ,O. *Uso da Toxina Botulínica na Odontologia*. Anais do Fórum de Iniciação Científica da Funec. 2011.

CAZUMBÁ, F. B. ,SÁ, R. C. ; KALIL, M.T.A. C.; KALIL, M. V.; FERNANDES, G. V. O. *Uso de Toxina Botulínica em Odontologia*. *Revista Fluminense de Odontologia*. Ano XXIII. N°47. Janeiro-Junho 2017.

COLHADO, O. C.G.; BOEING, M.; ORTEGA B. L. *Toxina Botulínica no Tratamento da Dor*. *Revista Braz Anestesiol*. 2009; 59: 3: 366:381CORTÉS-MONROY, Cecilia H. et al. *Usos prácticos de la toxina botulínica*

en adultos en medicina física Y rehabilitación. *Revista Med. Clin. Condes*, v.25, n.2, p.225-236. 2014.

DÍA, R. C. R.; LOTERO, M. A. A.; SUAREZ, M. V. A.; SALDARRIAGA, S. E.; MARTÍNEZ. *Toxina botulínica para tratamiento del dolor crónico*. Revisión de la evidencia. 0120-3347/© 2012 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

DUTTON, J. J. Botulinum-A toxin in the treatment of craniocervical muscle spasms: short and long-term, local and systemic effects. *SURV OPHTHALMOL, BROOKLINE*, V.41, N.1, P.51-65, JUL./AUG.1996.

FRANCESCON, A. A.; SALLES, B. W. *Uso da Toxina Botulínica no controle do Bruxismo*. Universidade Federal de Santa Catarina - Departamento de Odontologia, Florianópolis, 2014.

FREUND, B.; SCHWARTZ, M. The use of botulinum toxin for the treatment of temporomandibular disorder. *Oral Health, Canada*, v.88, n.2, p.32-37, Feb. 1998.

GIMENEZ, R. P. *Análise retrospectiva das alterações da dinâmica facial após aplicações seriadas de toxina botulínica tipo A*. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2006.

GONÇALVES, B.M. *Uso da toxina botulínica em odontologia*. [tese]Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina;2013.

KLEIN, A. W. Contraindications and complications with the use of botulinum toxin. *Clin Dermatol*. 2004;22(1):66-75.

LILLO, S.; HARO D. *Usos prácticos de la toxina botulínica em niños y adolescentes en medicina física y rehabilitación*. *Revista Med. Clin. Condes*, v.25, n.2, p.209-223. 2014.

LINDERN, J. J. Type A botulinum toxin in the treatment of chronic facial pain associated with temporomandibular dysfunction. *Acta Neurol Belg, Bruxelles*, v.101, n.1, p.39-41, Mar. 2001.

MANRIQUE, D. *Aplicação de toxina botulínica tipo A para reduzir a saliva em pacientes com esclerose lateral amiotrófica*. *Rev. Bras. Otorrinolaringol.*, São Paulo, v. 71, n. 5, p. 566-569, Oct. 2005.

MARCIANO, A.; AGUIAR, U.; VIEIRA, P. G. M.; MAGALHÃES, S. R. *Toxina Botulínica e sua aplicação na odontologia*. *Revista de Iniciação Científica da Universidade Vale do Rio Verde, Três Corações*, v. 4, n. 1, 2014, p. 65-75.

MATOS, B. M.; VALLE, L. S. M. B.; MOTA, A. R.; NAVES, R. C. *O uso da toxina botulínica na correção do sorriso gengival- revisão de literatura*. *Braz J Periodontol* - September 2017.

NASR, M. W.; SAMER, F.; JABBOUR, M. D.; JOSEPH, A. ; SIDAOU, M. D.; ROGER N. HABER, M. D; ELIO G. KECHICHIAN, M. D. Botulinum Toxin for the Treatment of Excessive Gingival Display: A Systematic Review. Accepted for publication April 20, 2015; online publish-ahead-of-print August 7, 2015.

ONDO, W.G.; SIMMONS, J. H.; SHAHID, M. H.; HASHEM, V.; HUNTER, C.; JANKOVIC, J. Onabotulinum toxin-A injections for sleep bruxism. A double-blind, placebo-controlled study. Neurology | Volume 90, Number 7 | February 13, 2018.

QUEIROZ, M. A. R. Tratamento da distonia cervical com fisioterapia: estudo de 20 casos. 2012. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.

CFO, Resolução CFO-146/2014. Altera o artigo 2º da Resolução CFO-112/2011. 16 de Abril de 2014. Disponível em: <<http://cfo.org.br/servicos-e-consultas/atonormativo/?id=1790>> Acesso em: 7 ago. 2018. Abril 2014.

SANTOS, P. de C.; NASCIMENTO, E G C. Comitê de Ética em Pesquisa com seres humanos: Mossoró-RN: Edições UERN, 2018.

SANTOS, L. T.; QUARESMA, P. M. Aplicações de toxina botulínica tipo A como um meio terapêutico em doenças distônicas. Revinter, v. 11, n. 01, p. 84-99, fev. 2018.

SMITH, T. J.; HILL, K. K.; RAPHAEL, B. H. Historical and current perspectives on *Clostridium botulinum* diversity. Res Microbiol 166:290–302, 2015.

SPOSITO, M. M. M. Toxina botulínica tipo A - propriedades farmacológicas e uso clínico. ACTA FISIÁTR. 2009; Suplemento 01.

TAN, E. K.; JANKOVIC, J. Treating severe bruxism with botulinum toxin. J Am Dent Assoc. 2000;131:211-6.

MOREIRA, W.; CASSIMIRO, M. Efeitos da Toxina Botulínica tipo A em crianças com Paralisia Cerebral. Revista Saúde e Desenvolvimento| vol.12, n.10, 2018.

ZAGUI, R.M.N.; MATAYOSHI, S.; MOURA, F.C.; Efeitos adversos associados à aplicação de toxina botulínica na face: revisão sistemática com meta-análise. Arq Bras Oftalmol. 2008; 71(6):894-901.