

FACSETE FACULDADE SETE LAGOAS

RAFAEL MARTINS RAMOS

**OS EFEITOS DA APLICAÇÃO DA TOXINA BOTULÍNICA NO MÚSCULO
MASSETER HIPERTRÓFICO E O CONTORNO FACIAL: UMA REVISÃO DE
LITERATURA**

São Paulo

2018

RAFAEL MARTINS RAMOS

**OS EFEITOS DA APLICAÇÃO DA TOXINA BOTULÍNICA NO MÚSCULO
MASSETER HIPERTRÓFICO E O CONTORNO FACIAL: UMA REVISÃO DE
LITERATURA**

Monografia apresentada a FACSETE
Faculdade Sete Lagoas, como requisito
parcial para conclusão do Curso de Pós
Graduação em Estética Orofacial. Área de
concentração: Odontologia.

Orientadora: Daniela Chambrone

São Paulo

2018

Ramos, Rafael Martins

Os efeitos da aplicação da toxina botulínica no músculo masseter hipertrófico e o contorno facial: uma revisão de literatura/, Rafael Martins Ramos – 2018

64f.: il.

Orientador (a): Daniela Chambrone

Monografia (especialização) – Faculdade Sete Lagoas-FACSETE, 2018

1.Toxina Botulínica tipo A 2. Músculo Masseter. 3.Hipertrofia.

I.Título. II. Daniela Chambrone

FACSETE FACULDADE SETE LAGOAS

Monografia intitulada " Os efeitos da aplicação da toxina botulínica no músculo masseter hipertrófico e o contorno facial: uma revisão de literatura" de autoria do aluno Rafael Martins Ramos, aprovado pela banca examinadora constituída pelos seguintes professores:

Orientador (a)

Coorientador (a)

Examinador (a)

São Paulo

2018

RESUMO

A hipertrofia do músculo masseter é uma condição caracterizada pelo aumento de volume assintomático do músculo masseter, podendo ser unilateral ou bilateral, que ocasiona a alteração do contorno facial no terço inferior da face na região do ângulo mandibular e pode estar associada a fatores etiológicos como o uso prolongado de gomas de mascar, bruxismo, esforço mastigatório unilateral, má oclusão, apertamento, entre outros. Há várias opções de tratamento para proporcionar a melhor simetria facial na hipertrofia do masseter como a cirurgia intraoral e extra oral, envolvendo a ressecção do ângulo mandibular e/ou do próprio músculo. Porém, com o avanço da terapia conservadora, a toxina botulínica surge como alternativa à cirurgia, evitando o longo tempo de recuperação e os riscos associados. A toxina botulínica é uma neurotoxina potente que exerce um efeito paralisante, inibe a ação da acetilcolina na junção neuromuscular, e dessa forma, relaxa a musculatura hipertrófica envolvida, induz a “atrofia por desuso” e diminui o volume muscular. O estudo avaliou a eficácia da aplicação da toxina botulínica para a hipertrofia do músculo masseter por meio de uma revisão da literatura de periódicos encontrados no PubMed, Google scholar e SciELO.

Palavras-chave: Toxina botulínica; músculo masseter; hipertrofia.

ABSTRACT

Masseter muscle hypertrophy is a condition characterized by an asymptomatic increase in the masseter muscle, which may be unilateral or bilateral, which causes the facial contour to be altered in the lower third of the face in the region of the mandibular angle and may be associated with etiological factors such as prolonged use of chewing gums, bruxism, unilateral masticatory effort, malocclusion, tightening, among others. There are several treatment options to provide the best facial symmetry in masseter hypertrophy such as intraoral and extraoral surgery, involving resection of the mandibular angle and / or of the muscle itself. However, with the advancement of conservative therapy, botulinum toxin appears as an alternative to surgery, avoiding the long recovery time and associated risks. Botulinum toxin is a potent neurotoxin that exerts a paralytic effect, inhibits the action of acetylcholine on the neuromuscular junction, and thereby relaxes the involved hypertrophic musculature, induces "atrophy by disuse" and decreases muscle volume. The study evaluated the efficacy of botulinum toxin application to masseter muscle hypertrophy by reviewing the literature of journals found in PubMed, Google scholar and SciELO.

Keywords: Botulinum toxin; masseter muscle; hypertrophy.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. A anatomia muscular relevante.....	14
Figura 2. (A) Hipertrofia unilateral do músculo masseter. Fonte: Sannomya et al. (2006). (B) Hipertrofia bilateral do músculo masseter. Fonte: Rispolib et al. (2008).	15
Figura 3. Aspecto morfológico dos tipos de masseter abaulados em repouso e apertando. Tipo I, mínimo; tipo II, mono; tipo III, duplo; tipo IV, triplo. Fonte: Xie et al. (2014).....	16
Figura 4. Aspecto morfológico do masseter abaulado em repouso e apertando. Tipo V, excessivo. Fonte: Xie et al. (2014).....	17
Figura 5. Visualizações em corte transversal sonográfico dos cinco tipos de abaulamento do masseter. Tipo I, mínimo; tipo II, mono; tipo III, duplo; tipo IV, triplo; tipo V, excessivo. Fonte: Xie et al. (2014).	17
Figura 6. Ângulo da beleza. Ângulo menos agudo após remodelamento do terço inferior. (a) pré-tratamento (b) três meses após a aplicação (c) seis meses após. Fonte: Bravo et al. (2016).....	18
Figura 7. Medição com ultrassom (acima) e tomografia computadorizada (abaixo). Fonte: Park, Ahn e Jung (2003).	21
Figura 8. (A) Radiografia anteroposterior mostrando o desenvolvimento do ângulo da mandíbula. B) Ressonância magnética que confirma a radiografia e mostra a hipertrofia do masseter esquerdo. Fonte: Sannomya et al. (2006).....	22
Figura 9. Tomografia computadorizada mostrando hipertrofia do masseter esquerdo. Fonte: Sannomya et al. (2006).....	22
Figura 10.(A) Reconstrução tomográfica computadorizada tridimensional evidenciando volume ósseo normal do lado direito na região de inserção do m. masseter. (B) Reconstrução tomográfica evidenciando o aumento de volume ósseo do lado esquerdo na região de inserção. Fonte: Rodrigues et al. (2013).....	23
Figura 11. Estrutura da dupla cadeia da TBA. Fonte: Sposito (2009).	26
Figura 12. Mecanismo de ação da toxina botulínica. Fonte: Dickerson e Janda (2006).....	28
Figura 13.(A) Antes da aplicação do Botox. (B). Após primeira aplicação, com flacidez leve das papadas. (C) Depois de 3 anos com a face inferior mais fina e melhor definição da bochecha. Fonte: Wu (2010).....	30

Figura 14. Hipertrofia assimétrica antes e após 2 meses de tratamento com injeção intramuscular de toxina botulínica por análise de TC. (a) Antes do tratamento, (b) após 2 meses de tratamento. Fonte: No et al. (2016).	30
Figura 15. (A) Antes da aplicação da TBA. (B). Após as aplicações. Fonte: Wu (2010).	32
Figura 16.(A) Antes da aplicação da TBA. (B). Após 2 anos das aplicações com redução significativa do contorno facial. Fonte: Wu (2010).	32
Figura 17.Marcação para aplicação da toxina. Bayet, Chikhani e Ejeil. (2018).	39
Figura 18. Palpação e posterior aplicação da toxina botulínica. Fonte: Bayet, Chikhani e Ejeil. (2018).	39
Figura 19. Aplicação da toxina botulínica no masseter. Fonte: Miller e Clarkson (2015).	40
Figura 20.Local da injeção e área de difusão. Fonte: Kim, Park e Park (2010).	40
Figura 21. Pontos de aplicação da Toxina botulínica no masseter. Fonte: Bravo et al. (2016).	41
Figura 22. (A) A glândula parótida cobre os compartimentos I e II e a inervação nas porções inferiores. Compartimento VI, o mais seguro para injeção da TBA. Fonte: Hu et al. (2010). (B) Injeção da TBA no compartimento VI. Fonte: Park et al. (2017).	42
Figura 23. Espécimes do músculo masseter. (A) ramos perfurantes (setas) inervando a área V. (B) os 2 ramos perfurantes (setas) que originaram do nervo massetérico pode ser visto dividindo-se em 3 nervos ramos (estrelas) na área V. (C) pouca inervação na região do do ângulo mandibular. Fonte: Kim et al. (2010).	43
Figura 24. Posição da injeção. OML: linha orbitomeatal; VL: linha vertical que cruza meia distância da OML até a ponta do ângulo da mandíbula, quadrado cinza: posição sugerida de injeção. Fonte: Kaya et al. (2014).	44
Figura 25. Abaulamento muscular após a aplicação da toxina. Fonte: Peng e Peng (2018).	48
Figura 26. (A) Paciente com início de perda do sorriso e covinha após 5 dias da aplicação da toxina. (B) Recuperação da função muscular e sorriso, 3 meses após a injeção. Fonte: Peng e Peng (2018).	49
Figura 27. Bochechas laterais afundadas. Fonte: Peng e Peng (2018).	49

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

EMG - Exame Eletromiográfico

FDA - *Food and Drug Administration*

HMM - Hipertrofia do músculo masseter

IRM - Imagem de Ressonância Magnética

TBA - Toxina Botulínica Tipo A

TC - Tomografia Computadorizada

SUMÁRIO

FICHA CATALOGRÁFICA.....	iii
RESUMO.....	vi
ABSTRACT.....	vii
LISTA DE FIGURAS.....	vii
LISTA DE TABELAS.....	x
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xi
RESUMO.....	5
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	7
1. INTRODUÇÃO	11
2. PROPOSIÇÃO	12
3. REVISÃO DE LITERATURA	13
3.1 ANATOMIA: MÚSCULO MASSETER	13
3.2 HIPERTROFIA DO MASSETER	14
3.2.1 DEFINIÇÃO	14
3.2.2 EPIDEMIOLOGIA	18
3.2.3 ETIOLOGIA	18
3.2.4 DIAGNÓSTICO	19
3.2.5 TRATAMENTO	23
3.3 TOXINA BOTULÍNICA	25
3.3.1 DEFINIÇÃO	25
3.3.2 MECANISMO DE AÇÃO	27
3.3.3 CONTRAINDICAÇÕES	29
3.4 TOXINA BOTULÍNICA E HIPERTROFIA DO MASSETER	29
3.4.1 BENEFÍCIO NO CONTORNO FACIAL	29
3.4.2 APLICAÇÃO	38
3.4.3 EFEITOS COLATERAIS OU COMPLICAÇÕES.....	46
3.5 OUTROS BENEFÍCIOS DA TOXINA BOTULÍNICA NO MASSETER	50
3.5.1 BRUXISMO.....	50
3.5.2 DOR FACIAL.....	52
4. DISCUSSÃO	54
5. CONCLUSÃO	59
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	60

1. INTRODUÇÃO

O contorno facial interfere na autoestima do paciente e é fator determinante na diferenciação da beleza entre homens e mulheres. O músculo masseter participa efetivamente desse contexto estético. A hipertrofia do masseter se caracteriza como um alargamento assintomático do músculo que pode ser classificada em hipertrofia bilateral simétrica ou assimétrica e hipertrofia unilateral (DAVANTEL et al., 2016). A maioria dos pacientes queixa-se da alteração estética decorrente dessa condição que gera assimetria facial, a chamada “face quadrada” (RISPOLIB et al., 2008).

Sua etiologia é desconhecida, no entanto na maioria dos casos possui relação com hábitos parafuncionais, como o uso prolongado de gomas de mascar, bruxismo, esforço mastigatório unilateral, disfunção da articulação temporomandibular, entre outros (CHOE et al., 2005). Embora o diagnóstico geralmente seja clínico (PARK, AHN e JUNG, 2003), o uso de exames complementares, como radiografias convencionais, tomografia computadorizada, ressonância magnética e ultrassonografia são indicados para auxiliar o planejamento e descartar a possibilidade de patologias (FEDOROWICZ, VAN ZUUREN e SCHOONES, 2013).

Diversas modalidades de tratamento foram relatadas com variáveis graus de sucesso e fracasso, que incluem: farmacoterapia: ansiolíticos, relaxantes musculares e antidepressivos; redução volumétrica de radiofrequência; redução cirúrgica intraoral e extra oral do tamanho do masseter, principalmente envolvendo a ressecção do ângulo mandibular e/ou do próprio músculo (AL-MUHARRAQI et al., 2009; JÚNIOR, CARVALHO e PEREIRA, 2009; FEDOROWICZ, VAN ZUUREN e SCHOONES, 2013).

Entretanto, a aplicação da toxina botulínica tem demonstrado ser um método simples, seguro e com resultados clínicos satisfatórios nos pacientes que desejam atenuar o contorno do terço inferior da face, sem se expor aos riscos inerentes à intervenção cirúrgica ou a longos períodos de recuperação (BRAVO et al., 2016). Assim, a abordagem desse estudo tem como finalidade destacar as particularidades do uso da toxina botulínica para hipertrofia do músculo masseter, fazer as

considerações sobre a técnica de aplicação, dose, contraindicações, efeitos adversos, complicações e seus benefícios estéticos para o contorno facial.

2. PROPOSIÇÃO

O estudo pretende avaliar a eficácia da aplicação da toxina botulínica para a hipertrofia do músculo masseter com a revisão da literatura de estudos obtidos nas bases de dados Medline / PubMed, Google scholar, SciELO.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 ANATOMIA: MÚSCULO MASSETER

O masseter é o maior e mais forte músculo da mastigação. Encontra-se na região parotídeomassetérica e possui uma porção superficial e outra profunda, integrando o grupo dos músculos da mastigação. A porção superficial se origina na borda inferior dos dois terços anteriores do arco zigomático, e a profunda, na superfície interna do terço posterior do zigomático. Já a porção média se origina da superfície profunda dos dois terços anteriores do arco zigomático e da borda mais baixa do terço posterior do arco. As camadas se fundem enquanto as fibras se direcionam para baixo e para trás a fim de se inserir na superfície lateral do ângulo, dos ramos e do processo coronóide da mandíbula e tem como função elevar e fechar a mandíbula (figura 1) (TAMURA et al., 2010; GOODMAN, 2013; XIE et al., 2014; BRAVO et al., 2016).

A região palpável mais espessa quando os pacientes apertam os dentes é onde essas fibras se sobrepõem. Esse músculo é innervado pelo nervo massetérico, que provém da divisão anterior do ramo mandibular do nervo trigêmeo, e o suprimento vascular deriva do ramo transversal facial da artéria temporal superficial, do ramo massetérico da artéria maxilar e das artérias faciais (GOODMAN, 2013; BRAVO et al., 2016).

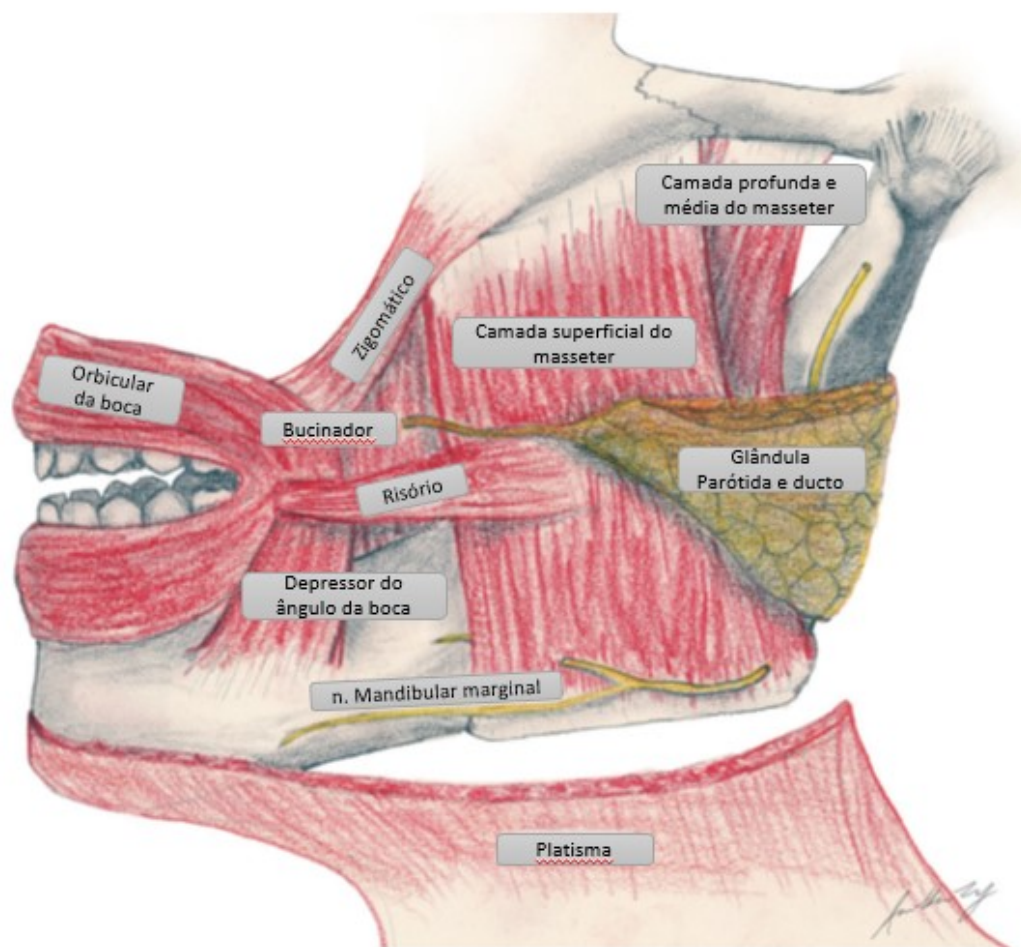


Figura 1.A anatomia muscular relevante. Fonte: Peng e Peng (2018).

3.2 HIPERTROFIA DO MASSETER

3.2.1 DEFINIÇÃO

A hipertrofia do músculo masseter (HMM) é uma condição benigna, de etiologia desconhecida, (AL-MUHARRAQI et al., 2009; JASPERS, PIJPE e JANSMA, 2010; FEDOROWICZ, VAN ZUUREN e SCHOONES, 2013; BRAVO et al., 2016) caracterizado pelo inchaço próximo ao ângulo da mandíbula (AL-MUHARRAQI et al., 2009; JASPERS, PIJPE e JANSMA, 2010; FEDOROWICZ, VAN ZUUREN e SCHOONES, 2013) ou alargamento do músculo masseter, descrito pela primeira vez por Legg em 1880 (KIM, PARK e PARK, 2010), que contribui para um rosto largo ou “face quadrada”, (RISPOLIB et al., 2008; BRAVO et al., 2016) classificado em hipertrofia bilateral simétrica ou assimétrica ou hipertrofia unilateral (figura 2) (DAVANTEL et al., 2016), congênita ou adquirida que

ocasionalmente, pode envolver o músculo pterigoideo medial (JÚNIOR, CARVALHO e PEREIRA, 2009) e pode ser proeminente o suficiente para ser considerado esteticamente desarmônico (AL-MUHARRAQI et al., 2009; FEDOROWICZ, VAN ZUUREN e SCHOONES, 2013; ACOSTA et al., 2014).

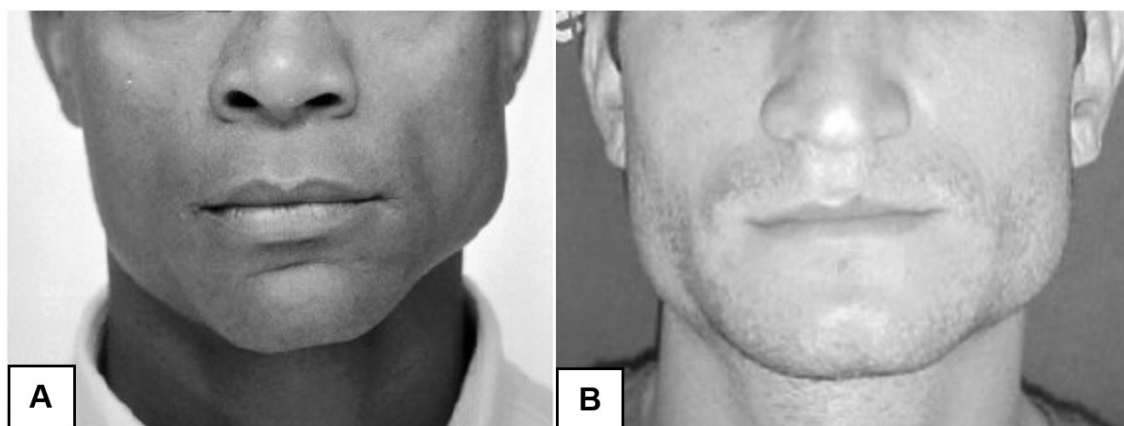


Figura 2. (A) Hipertrofia unilateral do músculo masseter. Fonte: Sannomya et al. (2006). (B) Hipertrofia bilateral do músculo masseter. Fonte: Rispolib et al. (2008).

Xie et al. (2014) baseado em uma combinação de palpação clínica, exame de ultrassonografia e estudos anatômicos de dissecação classificou o músculo masseter, em relação ao tipo de abaulamento na contração e espessura muscular, com cinco tipos, sendo o mínimo abaulamento o tipo I. Uma única protuberância longitudinal palpada, o tipo mono abaulado ou tipo II. O tipo III mostrou dois feixes longitudinais de altura igual ou diferente. O abaulamento triplo é o tipo IV, caracterizado por três protuberâncias longitudinais e por fim, um único excesso protuberante palpável como tipo V (figuras 3,4 e 5).

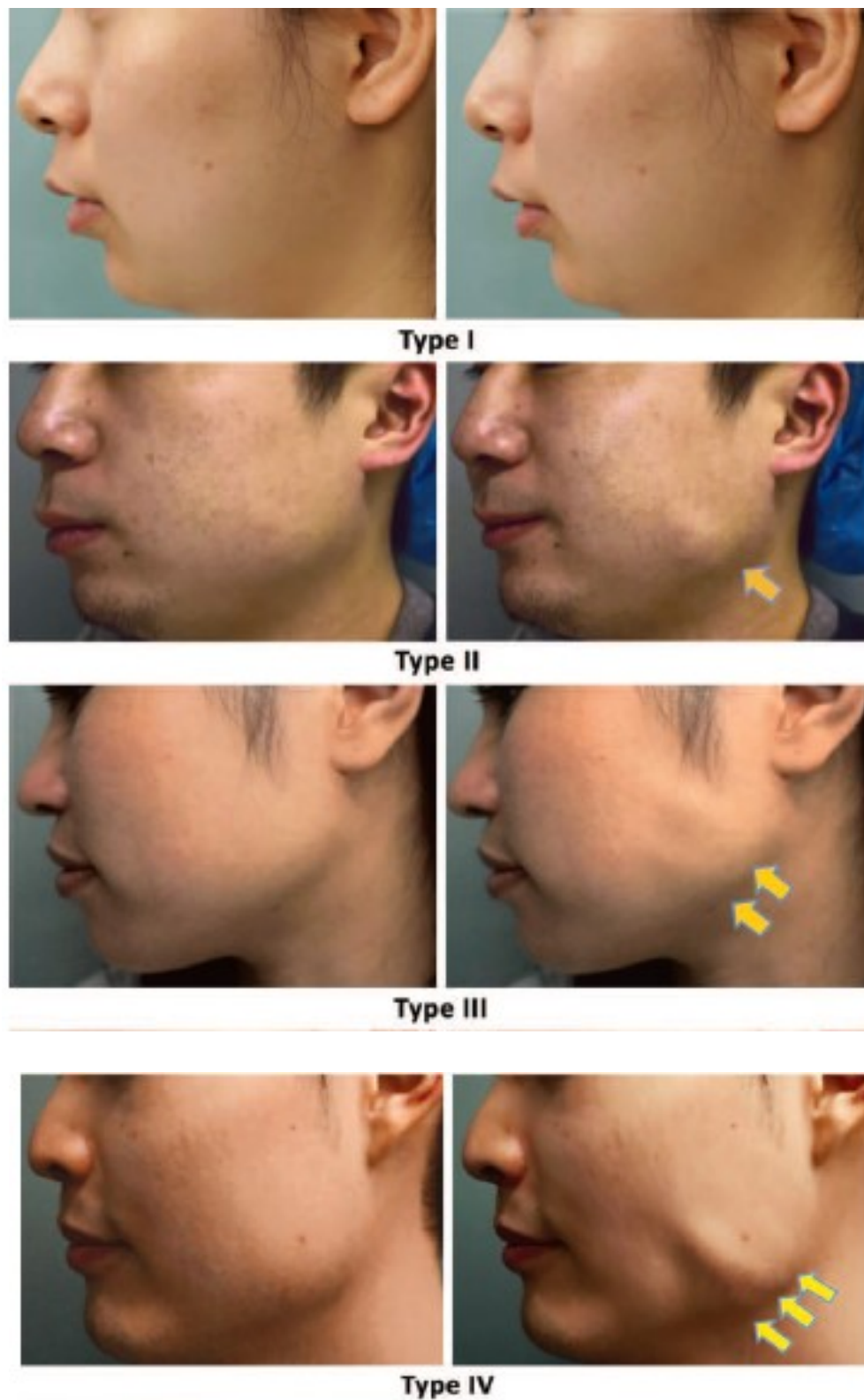


Figura 3. Aspecto morfológico dos tipos de masseter abaulados em repouso e apertando. Tipo I, mínimo; tipo II, mono; tipo III, duplo; tipo IV, triplo. Fonte: Xie et al. (2014).



Figura 4. Aspecto morfológico do masseter abaulado em repouso e apertando. Tipo V, excessivo. Fonte: Xie et al. (2014).

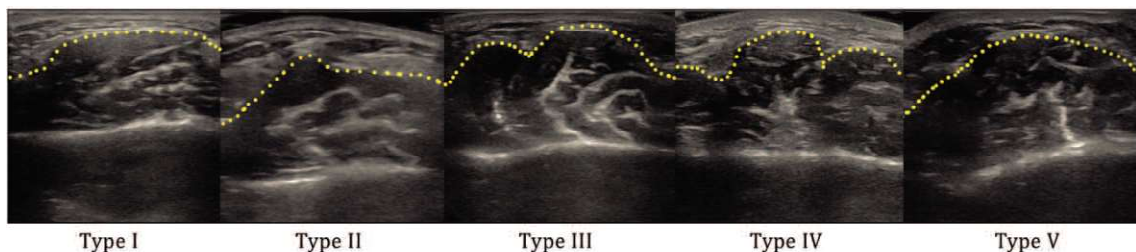


Figura 5. Visualizações em corte transversal sonográfico dos cinco tipos de abaulamento do masseter. Tipo I, mínimo; tipo II, mono; tipo III, duplo; tipo IV, triplo; tipo V, excessivo. Fonte: Xie et al. (2014).

O músculo masseter é importante na estética facial. Sua hipertrofia, devido ao desenvolvimento excessivo do tecido muscular, altera o contorno facial (RISPOLIB et al., 2008; WU, 2010) e leva a um amplo terço inferior da face (REDAELLI e BATTISTELLA, 2017). O contorno facial é fator determinante na diferenciação da beleza entre homens e mulheres. A face masculina é quadrada e composta de ângulos bem marcados, tendo os terços médio e inferior de igual largura. Por outro lado, a face feminina tende a ser mais delicada, de formato oval ou triangular, com o terço inferior mais fino em relação à projeção mais alta e lateral do arco zigomático (GOODMAN, 2013; QUEZADA-GAON et al., 2015; BRAVO et al., 2016). As faces triangulares são consideradas delicadas e belas em comparação com faces quadralizadas com contornos inferiores ampliados (WU, 2010; REDAELLI e BATTISTELLA, 2017).

O chamado ângulo da beleza surgiu a partir da avaliação da geometria do contorno facial de pessoas consideradas belas. Esse ângulo é formado pelo cruzamento de um traçado paralelo à linha média e o ponto de interseção de dois

outros traçados ao longo do corpo mandibular e da projeção do ramo ascendente da mandíbula. Nos pacientes com hipertrofia de masseter ou aumento da parótida esse ângulo é agudo. Nas pacientes com o rosto de formato triangular ou quando se atenua o contorno do terço inferior, esse ângulo é menos agudo. O ângulo ideal está entre nove e 12° (GOODMAN, 2013; QUEZADA-GAON et al., 2015; BRAVO et al., 2016) (figura 6).

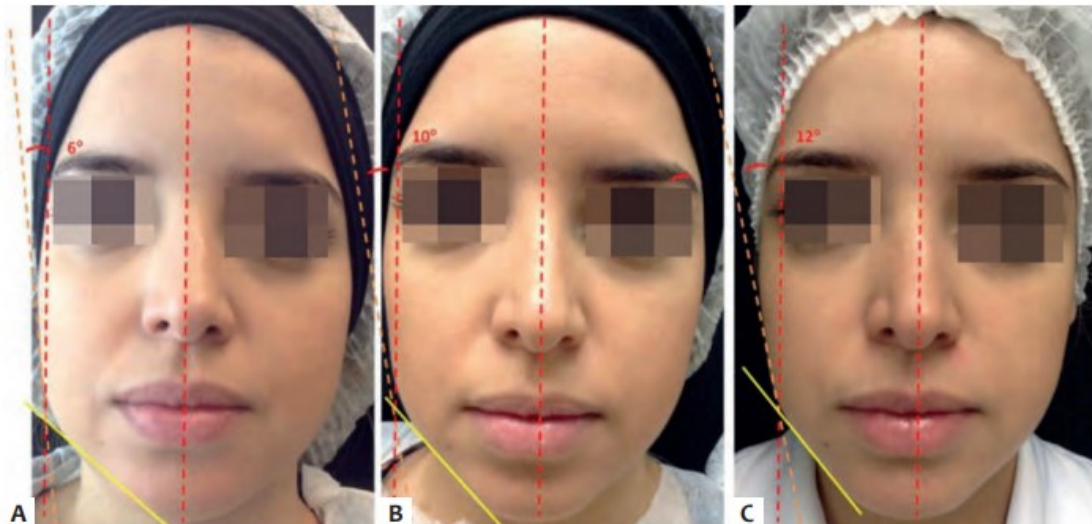


Figura 6. Ângulo da beleza. Ângulo menos agudo após remodelamento do terço inferior. (a) pré-tratamento (b) três meses após a aplicação (c) seis meses após. Fonte: Bravo et al. (2016).

3.2.2 EPIDEMIOLOGIA

A HMM é mais frequente entre asiáticos e menos em caucasianos e não apresenta predileção por sexo. Além de ser mais comum em pessoas com idades entre os 20 e os 40 anos, pouco encontrada em idosos, devido as perdas dentárias que inibem as atividades parafuncionais (JÚNIOR, CARVALHO e PEREIRA, 2009; BRAVO et al., 2016).

O estudo de Riefkohl, Georgiade e Georgiade (1984) mostrou que 4% dos pacientes que relataram essa condição, eram menores de 10 anos de idade e 3% tinham mais de 40 anos de idade, 57% dos pacientes masculino e 43% eram do sexo feminino.

3.2.3 ETIOLOGIA

As causas potenciais da hipertrofia incluem a mastigação de gomas de mascar (CHOE et al., 2005; RISPOLIB et al., 2008), bruxismo, apertamento, dor

facial e dor na articulação temporomandibular (CHOE et al., 2005; RISPOLI et al., 2008; AL-MUHARRAQI et al., 2009; FEDOROWICZ, VAN ZUUREN e SCHOONES, 2013; BRAVO et al., 2016; DAVANTEL et al., 2016), retrognatia mandibular (LINDERN et al., 2001), distúrbios emocionais e distúrbios no balanço dos neurotransmissores como a dopamina e a acetilcolina (causa mudança nos proprioceptores musculares, levando a um aumento da fibra muscular) (KIM et al., 2007; LINDERN et al., 2001), má oclusão (JASPERS, PIJPE e JANSMA, 2010) e mastigação unilateral, que pode ocorrer devido à perda de dentes. Todos esses fatores resultam na atividade do músculo excessiva, levando ao seu crescimento (DAVANTEL et al., 2016). Embora genética e componentes habituais estejam envolvidos na patogênese, o tratamento subjacente é semelhante, independentemente da causa (GART e GUTOWSKI, 2016).

Peretta et al. (2009) analisaram o caso da hipertrofia do músculo masseter unilateral tratada com toxina botulínica com melhora do índice de assimetria facial de 5,48 para 3,04. Após 19 meses, o tratamento foi repetido por causa da recaída da hipertrofia (aumento do índice em até 6,82). As variações de volume na área do masseter foram monitoradas durante 25 meses usando um scanner a laser para calcular o volume facial. A fim de relacionar a causa da hipertrofia e recaída à presença de atividades parafuncionais, os autores realizaram um estudo eletromiográfico noturno (EMG) com resultados positivos ao serem comparados com um grupo controle. A falta dos molares inferiores esquerdos e o consequente suporte oclusal direito pareceram justificar a hipertrofia do masseter direito. No entanto, a reabilitação protética não impediu a recidiva no músculo. A análise eletromiográfica tanto da ativação muscular resultou em conclusões contraditórias. Atualmente, o conhecimento disponível sobre a fisiopatologia da HMM é muito limitado e não suporta uma razão terapêutica para a prevenção da recaída.

3.2.4 DIAGNÓSTICO

Não há critérios para o diagnóstico de hipertrofia do masseter benigna em termos de espessura ou tamanho do músculo masseter. É uma condição que é principalmente definida com base nas observações clínicas. Portanto, diagnósticos diferenciais devem ser feitos com base nos resultados de várias avaliações diagnósticas, incluindo o volume do músculo masseter e gordura subcutânea, a

assimetria ou protuberância do ângulo da mandíbula avaliado por palpação, no qual o aumento indolor e firme na região, torna mais endurecido e visível quando solicitada a contração da musculatura por fechamento bucal (MANDEL e THARAKAN, 1999; JÚNIOR, CARVALHO e PEREIRA, 2009; PARK, AHN e JUNG, 2003; KEBEDE e MEGERSA, 2011; BRAVO et al., 2016). E na área de inserção muscular devido ao aumento do tamanho e tensão pode ter uma proeminência do ângulo da mandíbula e o desenvolvimento de esporão ósseo confirmado com exames (SANNOMYA et al., 2006; MATHUR et al., 2011; KEBEDE e MEGERSA, 2011).

Exames complementares como a ressonância magnética (IRM), a ultrassonografia, as radiografias convencionais, os exames anatomopatológicos, a tomografia computadorizada (TC) e as reconstruções tridimensionais confirmam a presença de aumento na espessura muscular e/ou óssea e ajudam a estabelecer um plano de tratamento, (figuras 7,8,9 e10) (CHOE et al., 2005; AL-MUHARRAQI et al., 2009; JÚNIOR, CARVALHO e PEREIRA, 2009; MATHUR et al., 2011; FEDOROWICZ, VAN ZUUREN e SCHOONES, 2013; DAVANTEL et al., 2016) além de serem importantes no diagnóstico diferencial com outras patologias, como mixoma muscular, adenoma, lipoma, hemangioma, processos infecciosos, miosite ossificante, trismo, fibroma, leucemia, linfoma (JÚNIOR, CARVALHO e PEREIRA, 2009), cistos, inflamação das glândulas parótidas, e tumores malignos (RISPOLIB et al., 2008; ACOSTA et al., 2014).

Gabrovska e Dimitrova (2017) confirmam a ampla possibilidade de aplicar o ultrassom no diagnóstico das alterações do músculo masseter, pois é considerado um exame confiável, objetivo e seguro para esse fim. Assim como, determinou o estudo de Kim, Park e Park (2010).

No et al. (2015) avaliaram a hipertrofia do masseter de dois coreanos, um homem e uma mulher, tratadas com toxina botulínica no local do músculo com um total de 50 U (25U em cada lado) e a mudança de volume foi analisada com imagem TC tridimensional (3D). A redução máxima da hipertrofia do masseter foi reconhecida no seguimento de 2 meses e começou a se restaurar após 3 meses. A redução média de volume do músculo masseter foi de 36% em comparação com o valor basal. O lado mais hipertrofiado apresentou 42% de redução de volume no seguimento de 2 meses, e o menos hipertrofiado mostrou 30% de encolhimento volumétrico. Em conclusão, a análise de imagens por TC 3D pode ser a ferramenta

de avaliação exata para a evolução da hipertrofia do masseter assimétrica pela injeção da toxina botulínica.

Guruprasad et al. (2011) relataram um caso de hipertrofia do músculo masseter, juntamente com hipertrofia do pterigóideo medial que só foi confirmada usando TC e ressonância magnética e enfatizaram que apesar da importância da história e do exame clínico para diferenciar essa condição benigna da patologia parotídea ou dentária, eles não podem necessariamente excluir uma lesão maligna rara no interior do músculo e modalidades avançadas de imagem como TC e IRM são essenciais para confirmar o diagnóstico.

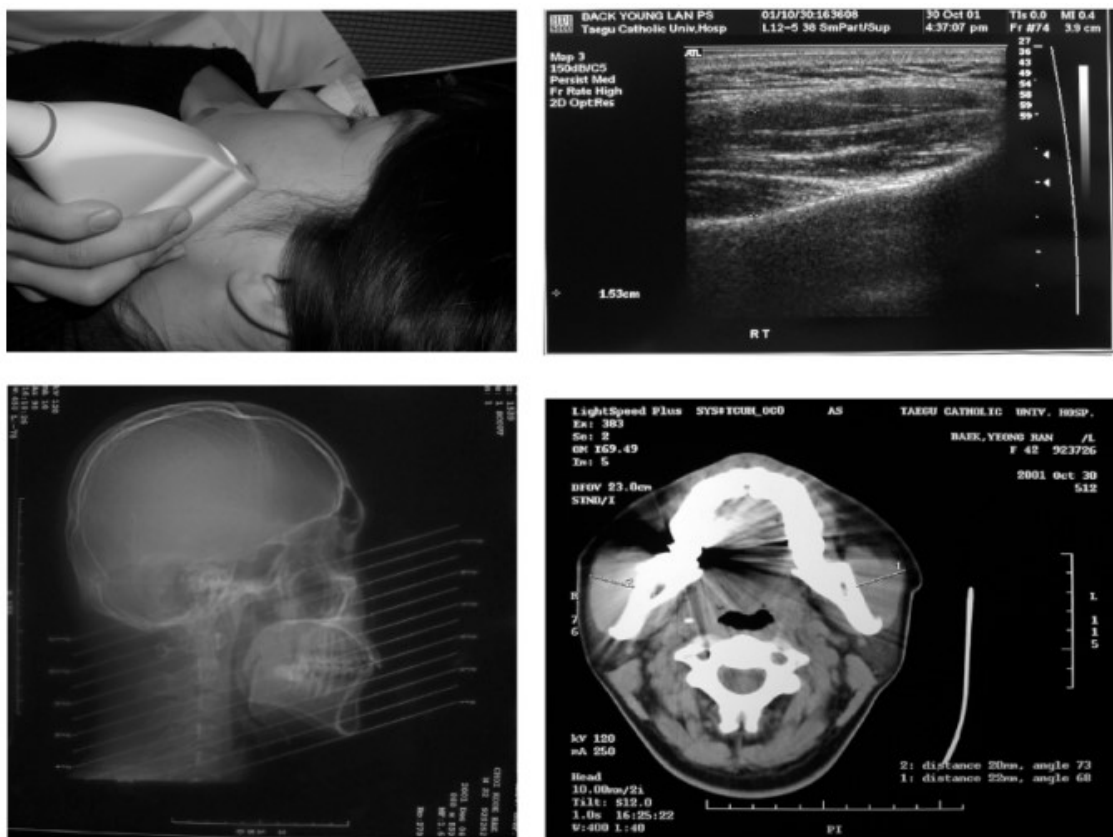


Figura 7. Medição com ultrassom (acima) e tomografia computadorizada (abaixo). Fonte: Park, Ahn e Jung (2003).

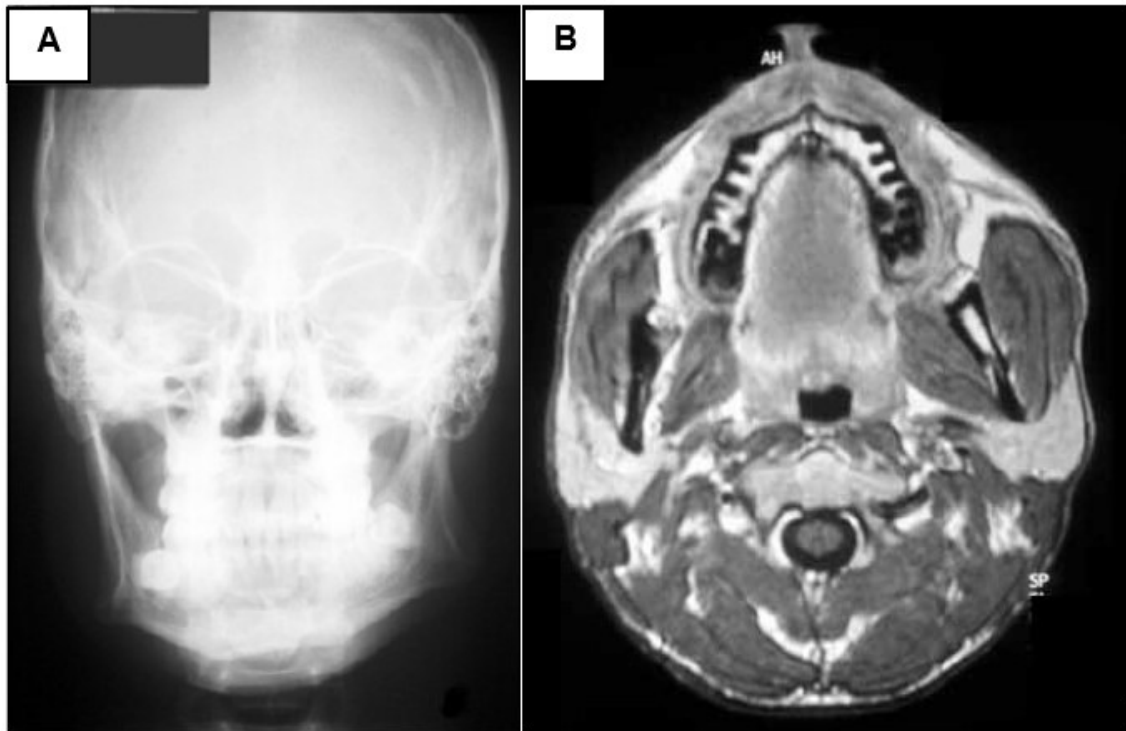


Figura 8. (A) Radiografia anteroposterior mostrando o desenvolvimento do ângulo da mandíbula. B) Ressonância magnética que confirma a radiografia e mostra a hipertrofia do masseter esquerdo. Fonte: Sannomya et al. (2006).

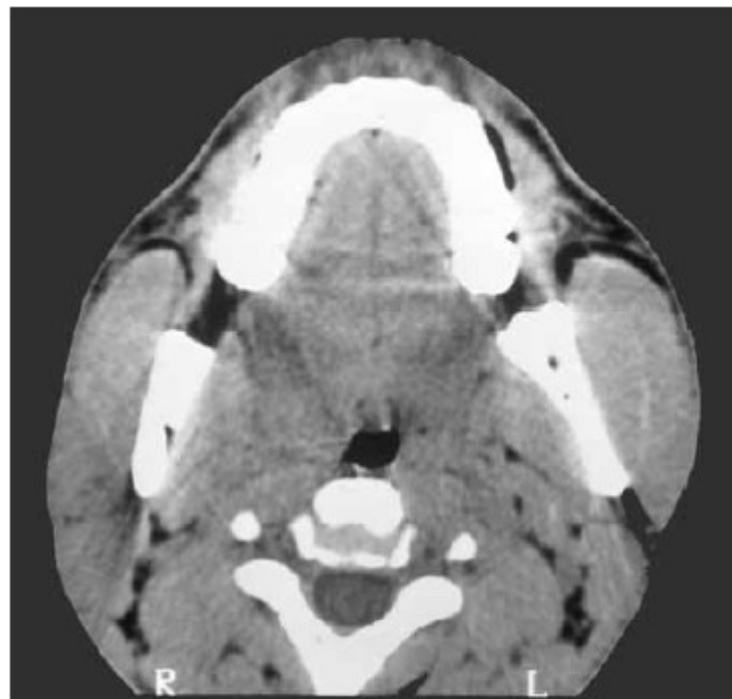


Figura 9. Tomografia computadorizada mostrando hipertrofia do masseter esquerdo. Fonte: Sannomya et al. (2006).

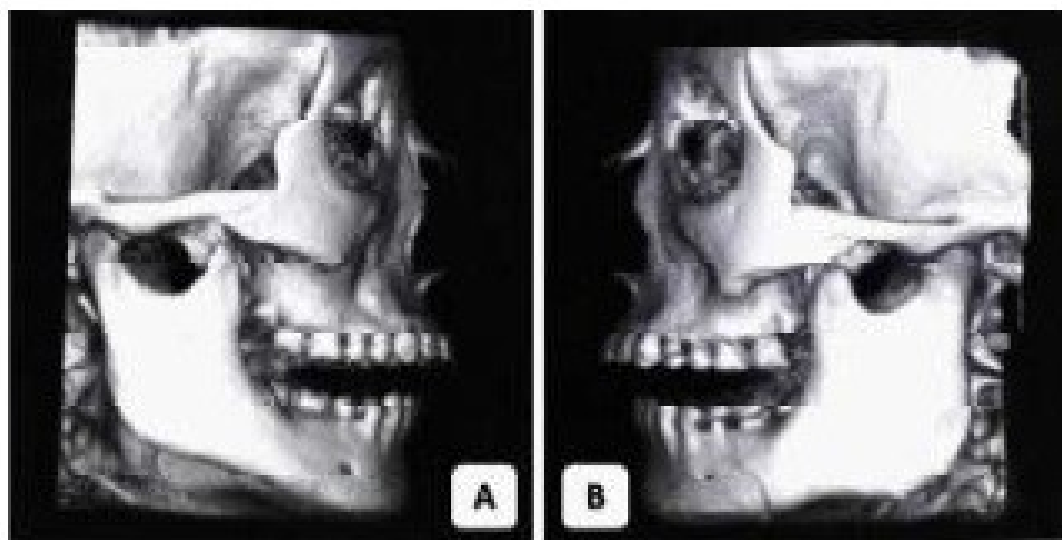


Figura 10.(A) Reconstrução tomográfica computadorizada tridimensional evidenciando volume ósseo normal do lado direito na região de inserção do m. masseter. (B) Reconstrução tomográfica evidenciando o aumento de volume ósseo do lado esquerdo na região de inserção. Fonte: Rodrigues et al. (2013).

3.2.5 TRATAMENTO

Há várias opções de tratamento para hipertrofia de masseter, que vão desde a simples farmacoterapia com o uso de medicamentos espasmolíticos, tranquilizantes, ansiolíticos, relaxantes musculares e antidepressivos até a redução cirúrgica mais invasiva (AL-MUHARRAQI et al., 2009; KIM, PARK e PARK, 2010; HU et al., 2010; MATHUR et al., 2011; FEDOROWICZ, VAN ZUUREN e SCHOONES, 2013). Os procedimentos cirúrgicos relatados para corrigir essa condição, envolvem a ressecção do ângulo mandibular e/ ou dos músculos masseteres com o objetivo de afinar o terço facial inferior e ressecção do coxim adiposo bucal (AL-MUHARRAQI et al., 2009; FEDOROWICZ, VAN ZUUREN e SCHOONES, 2013).

A maioria busca a resolução através da remoção da porção medial ou profunda do músculo, isoladamente ou associada com a remoção de tecido ósseo adjacente, por acesso intra ou extra bucal. Outras alternativas cirúrgicas consistem na estrita remoção, por acesso intra bucal, do ângulo mandibular, sem ressecar porções musculares ou o seccionamento do nervo massetérico causando atrofia do músculo (AL-MUHARRAQI et al., 2009; JÚNIOR, CARVALHO e PEREIRA, 2009; FEDOROWICZ, VAN ZUUREN e SCHOONES, 2013). Segundo Pary e Pary

(2011) durante o acesso intra bucal, a dissecação do músculo masseter é indispensável em termos de visualização, precisão, segurança e de ressecção cirúrgica. A exposição total oferece uma boa referência para a profundidade da ressecção, evitando riscos de lesão do nervo facial. Já o acesso extra bucal, apesar de garantir uma boa visualização do campo operatório e facilitar a remoção óssea do ângulo mandibular, resulta em uma cicatriz inestética, além de poder lesar o ramo marginal mandibular do nervo facial.

O estudo de Rodrigues et al. (2013) descreveu um caso de hipertrofia unilateral do músculo masseter, onde optou-se pela intervenção cirúrgica intraoral com ressecção de fibras musculares e osteotomia do ângulo mandibular. Após um período de dois meses até 1 ano de acompanhamento, o aumento de volume foi regredindo progressivamente e observou-se que a modalidade cirúrgica para o tratamento estava bem indicada, pois proporcionou ótimo resultado estético, com simetria facial e satisfação da paciente com o resultado.

Enquanto Oliveira et al. (2004) relatou um caso clínico tratado cirurgicamente por intervenção apenas óssea e no acompanhamento pós-operatório, o aumento de volume muscular foi regredindo progressivamente (e não no pós-operatório imediato), com maior redução após seis meses, provavelmente devido à atrofia muscular pela falta de estrutura óssea para reinserção do masseter, já que nenhuma quantidade de músculo foi removida. Após três anos de preservação, não foi notado nenhum sinal de recidiva, e a região da osteotomia encontrou-se totalmente remodelada e a técnica empregada mostrou-se satisfatória para o caso e suficiente para correção da queixa estética do paciente.

O primeiro fator a ser considerado importante na decisão do tratamento é a gravidade da hipertrofia (PARY e PARY, 2011) e a escolha do método cirúrgico para tratamento está diretamente relacionado a avaliação clínica e imaginológica (RODRIGUES et al., 2013). Porém, como em qualquer intervenção cirúrgica, é necessário salientar os riscos gerais associados à cirurgia e nesse caso o risco específico de lesão do nervo facial e complicações pós-operatórias associadas como sangramento, inchaço, hematoma, trismo (YU, CHEN e CHEN, 2007; HU et al., 2010; BRAVO et al., 2016) e a difícil previsão dos resultados (KIM, PARK e PARK, 2010). Além disso, os pacientes que desejam o procedimento de contorno facial encontram-se em faixa etária economicamente ativa, não querendo se afastar por longos períodos do trabalho, o que torna o procedimento cirúrgico uma opção mais

difícil (YU, CHEN e CHEN, 2007; BRAVO et al., 2016). Com o avanço da terapia conservadora, a toxina botulínica surge como alternativa à cirurgia no tratamento, evitando longo tempo de recuperação e proporcionando a atenuação do contorno facial (BRAVO et al., 2016).

3.3 TOXINA BOTULÍNICA

3.3.1 DEFINIÇÃO

A toxina botulínica é uma neurotoxina potente proveniente da bactéria *Clostridium Botulinum*, organismo gram-positivo, anaeróbio estrito e esporulado, que exerce um efeito paralítico, inibindo a ação da acetilcolina na junção neuromuscular, e dessa forma, relaxando a musculatura hipertrófica envolvida. Existem sete tipos sorológicos diferentes (A, B, C, D, E, F e G) e todos interferem na transmissão neural (MUTHANE e PANIKAR, 2003; AL-MUHARRAQI et al., 2009; NIGAM, 2010; LEVY e LOWENTHAL, 2012; FEDOROWICZ, VAN ZUUREN e SCHOONES, 2013; ACOSTA et al., 2014; MILLER e CLARKSON, 2015; BRATZ e MALLET, 2016).

As neurotoxinas do *Clostridium Botulinum* são sintetizadas como uma cadeia polipeptídica simples e única de 150 kDa, que é composta por 3 porções de 50kD, a porção L, Hc e Hn. Estas porções da cadeia molecular apresentam funções distintas, a cadeia Hc é responsável pela ligação com o neurônio motor. Já a cadeia Hn é responsável pela internalização e translocação da membrana da célula nervosa. Quando quebrada por proteases origina a forma ativa, formando assim duas novas cadeias: uma pesada e uma cadeia leve que permanecem ligadas entre si por uma ponte di-sulfídica entre os aminoácidos Cys430 e Cys454 (figura 11). A cadeia pesada (H) é dividida em duas porções, Hc e Hn que juntas somam 100 KDa, sendo responsável pela ligação aos receptores extracelulares e internalização na célula nervosa. A cadeia leve (L) é a forma ativa da toxina, porção catalítica e inibe a exocitose de sinaptossomos contendo acetilcolina. Ela pesa 50 kDa e é responsável pela atividade metaloproteásica zinco dependente que impede a liberação dos neurotransmissores, através do bloqueio das vesículas de fusão pré-sinápticas (AOKI, 2004; SPOSITO, 2009; BRATZ e MALLET, 2016)

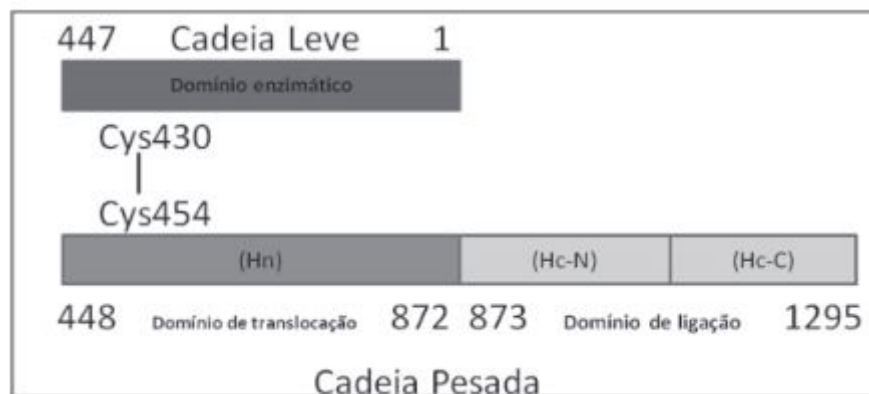


Figura 11. Estrutura da dupla cadeia da TBA. Fonte: Sposito (2009).

A toxina mais utilizada é a tipo A (TBA), devido à sua potência e duração (MUTHANE e PANIKAR, 2003; AL-MUHARRAQI et al., 2009; NIGAM, 2010; LEVY e LOWENTHAL, 2012; FEDOROWICZ, VAN ZUUREN e SCHOONES, 2013; ACOSTA et al., 2014; MILLER e CLARKSON, 2015; BRATZ e MALLET, 2016). O seu uso terapêutico iniciou-se com Scott, no final dos anos 70, para paralisar os músculos extraoculares e corrigir o estrabismo (SCOTT, 1981). A partir desse início, encontrou-se uso para o tratamento de uma infinidade de deficiências estéticas, neuromusculares e esqueléticas, incluindo distonia cervical e blefarospasmo (JASPERS, PIJPE e JANSMA, 2010; NIGAM, 2010; LEVY e LOWENTHAL, 2012).

A TBA apresenta diferentes fabricantes que produzem produtos específicos, não diretamente intercambiáveis e que não devem ser considerados como formulações genericamente equivalentes (MUTHANE e PANIKAR, 2003). A onabotulínica A é comercializada como Botox (Botox Cosmetic, Allergan), que é a mais conhecida e utilizada no Brasil, apresentado como uma substância cristalina, estável, liofilizada em albumina e apresentada em frasco estéril. A abobotulínica A é comercializada como Dysport e incobotulínica A como Xeomin. Uma unidade do BOTOX® tem uma potência que é aproximadamente igual a 3 a 4 unidades do Dysport® e uma unidade de Xeomin® é igual a 1 unidade de Botox®. Esses produtos são aprovados pela FDA para indicações específicas (NIGAM e NIGAM, 2010; LEVY e LOWENTHAL, 2012; MILLER e CLARKSON, 2015) e cada formulação é única, com perfis distintos de dosagem, eficácia e segurança para cada uso ao qual é aplicada (MUTHANE e PANIKAR, 2003).

O Botox é armazenado sob refrigeração abaixo de 5 °C. O cloreto de sódio a 0,9% é o diluente preferido. A recomendação é a reconstituição com solução salina estéril sem conservante. Entretanto, alguns pesquisadores sugerem que a reconstituição com solução salina estéril com conservante (álcool benzílico a 0,9%), pois acreditam na redução da contaminação microbiana e em um fraco efeito anestésico local. O diluente deve ser injetado suavemente para o interior do frasco, sem a formação de vácuo. A diluição final de Botox é principalmente uma questão de preferência pessoal; 100 unidades geralmente são reconstituídas em 1-10 ml de diluente. Teoricamente, soluções mais concentradas reduzem a confiabilidade na entrega de uma dose unitária específica, e soluções mais diluídas levam a uma maior difusão da toxina. Uma vez reconstituído, o Botox é mantido refrigerado a 2-8 °C e deve ser usado dentro de 4 horas (NIGAM e NIGAM, 2010).

3.3.2 MECANISMO DE AÇÃO

Após a introdução no organismo humano, a TBA se dirige até a junção neuromuscular, através da associação das propriedades de dispersão e difusão, e lá chegando, inicia seu mecanismo de ação. Esse mecanismo se faz em três etapas: (a) ligação ao terminal nervoso colinérgico; (b) internalização/ translocação; (c) inibição cálcio-dependente da liberação (exocitose) do neurotransmissor (figura 12) (CHOE et al., 2005; SPOSITO, 2009; BRAVO et al., 2016)

a) Ligação ao terminal nervoso colinérgico: a TBA se liga a um receptor de alta afinidade predominantemente encontrado nos neurônios colinérgicos dos nervos motores através do domínio de ligação da cadeia pesada.

b) Internalização / translocação: Uma vez que se liga a célula neuronal, inicia-se o processo de internalização intermediado por um receptor de endocitose. Estes receptores estão localizados na porção amielínica da junção neuromuscular de mamíferos. Há uma entrada rápida: que utiliza um sistema vesicular e uma entrada lenta: que requer horas e é menos específica. Sob condições ácidas, de pH baixo, acontecem mudanças na conformação estrutural proteica da molécula, de modo que a cadeia pesada facilita a entrada da cadeia leve para o compartimento citoplasmático do terminal nervoso.

c) Inibição cálcio-dependente da liberação (exocitose) do neurotransmissor: a inibição da exocitose do neurotransmissor, acetilcolina,

acontece através de uma atividade proteolítica zinco dependente da cadeia leve, que quebra seletivamente as ligações peptídicas de uma proteína essencial SNARE (no caso da TBA é a SNAP-25), para a liberação do neurotransmissor que é cálcio dependente. Assim, a cadeia leve exerce seu efeito quebrando as proteínas que são responsáveis pela fusão das vesículas de acetilcolina com a membrana celular do terminal nervoso, além da formação de um complexo não funcional no qual a acoplagem do influxo de cálcio (Ca^{2+}) no momento da fusão é interrompida.

As terminações nervosas afetadas não degeneram, mas o bloqueio da liberação de neurotransmissores é irreversível e após aproximadamente dois meses, há a resposta da junção neuromuscular ao bloqueio e o terminal nervoso inicia a sua expansão por meio de brotamentos que se estendem através da superfície do músculo. Quando os brotamentos formam uma conexão sináptica física com a junção neuromuscular, a unidade motora nervosa se restabelece (HUANG et al., 2000; AOKI, 2004; SPOSITO, 2009; JASPERS, PIJPE e JANSMA, 2010; NIGAM e NIGAM, 2010; MILLER e CLARKSON, 2015).

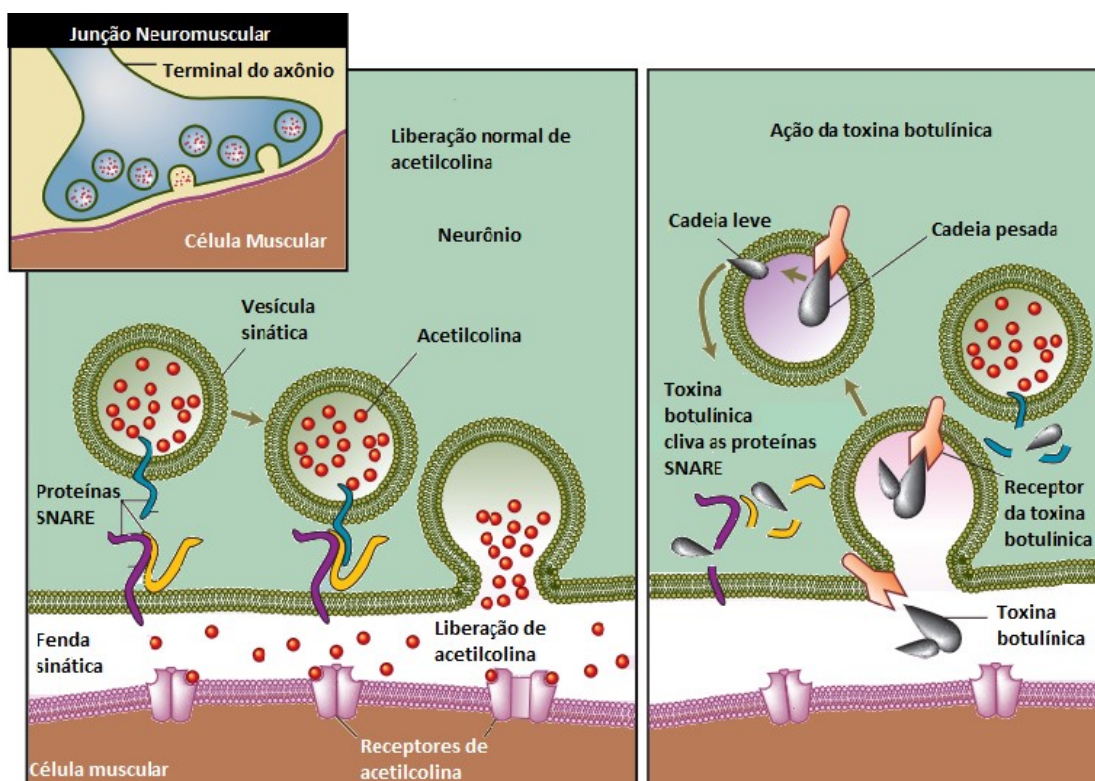


Figura 12. Mecanismo de ação da toxina botulínica. Fonte: Dickerson e Janda (2006).

3.3.3 CONTRAINDICAÇÕES

Embora geralmente os tratamentos com toxina botulínica sejam considerados seguros, os profissionais devem estar cientes das contraindicações e eventos adversos e tomar as medidas adequadas para minimizar os riscos (DORIZAS, KRUEGER e SADICK, 2014).

As contraindicações para o uso da toxina botulínica são pacientes com história de hipersensibilidade à droga (toxina ou albumina), a presença de inflamação no local de injeção proposto, doenças de transmissão neuromuscular, coagulopatia, gravidez, amamentação (CASTRO et al., 2005; NIGAM, 2010), pacientes que fazem uso de bloqueadores de canais de cálcio, ciclosporina e inibidores da colinesterase podem ter interações medicamentosas, doenças neurodegenerativas como esclerose lateral amiotrófica, uso simultâneo com antibióticos aminoglicosídicos (gentamicina, tobramicina) deve ser evitado por causa do efeito potencializador sobre a toxina (JASPERS, PIJPE e JANSMA, 2010).

3.4 TOXINA BOTULÍNICA E HIPERTROFIA DO MASSETER

3.4.1 BENEFÍCIO NO CONTORNO FACIAL

A injeção de toxina botulínica tipo A no músculo masseter é geralmente considerada uma modalidade menos invasiva e tem sido defendida para dar o contorno mais estético da face inferior (figura 13 e 14) (AL-MUHARRAQI et al., 2009; LEE et al., 2013; REDAELLI e BATTISTELLA, 2017; BRAVO et al., 2016) de forma simples, previsível e sem tempo de recuperação prolongado (PARK, AHN e JUNG, 2003). Pode ser administrada de forma a controlar o grau de redução do músculo de acordo com os desejos do paciente. Mas a redução na espessura do masseter pode provocar proeminência relativa do ângulo malar e mandibular e acentuar a proeminência da bochecha (TARTARO et al., 2008; LIEW e DART, 2008), consequentemente, o queixo se torna mais bem definido e as maçãs do rosto assumem uma aparência esculpida com sombras relativas, estéticas, de cavidade nas bochechas e "modeladas" sob o arco zigomático, criando a aparência "blush" (LIEW e DART, 2008; WU, 2010).



Figura 13.(A) Antes da aplicação do Botox. (B). Após primeira aplicação, com flacidez leve das papadas. (C) Depois de 3 anos com a face inferior mais fina e melhor definição da bochecha. Fonte: Wu (2010).

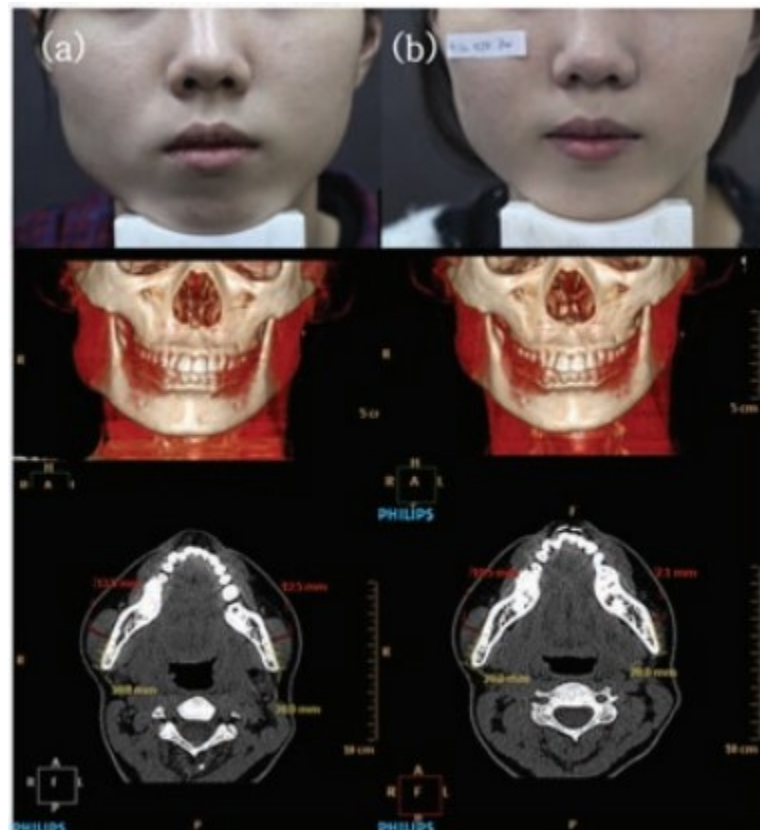


Figura 14. Hipertrofia assimétrica antes e após 2 meses de tratamento com injeção intramuscular de toxina botulínica por análise de TC. (a) Antes do tratamento, (b) após 2 meses de tratamento. Fonte: No et al. (2016).

Os pacientes que se queixam da face inferior alargada também devem ser examinados cuidadosamente para hipertrofia da parótida, porque pode contribuir para a impressão de ângulos mandibulares alargados. A glândula parótida é identificada na palpação como um inchaço difuso que se estende para além da borda posterior do ângulo mandibular e empurra o lóbulo para fora dando aos pacientes uma aparência de 'pescoço de touro'. Ocasionalmente, isso pode ser

perdido em pacientes com pele espessa e preenchimento de tecidos moles e só se torna óbvio depois que o músculo masseter for reduzido e inchaços residuais são vistos no aspecto posterior da mandíbula. Em tais casos, a toxina botulínica pode ser injetada na parótida até o inchaço se tornar menos óbvio. Isso geralmente leva de 3 a 4 sessões e é muito efetivo. Combinando isso com a técnica no músculo platisma ainda serve para moldar e definir o queixo e permite que o platisma se abra a superfície inferior do pescoço, com o efeito de elevar o pescoço (WU, 2010).

O mecanismo da toxina botulínica é induzir a “atrofia por desuso” em um músculo que pode ou não estar tendo a “hipertrofia do uso excessivo” (BHATTACHARJEE, SINGH e BHATTACHARJEE, 2015). Com o músculo atrofiado, a largura facial reduz (figura 15) (WU, 2010), o músculo passa por mudanças que compreendem quatro fases. Na primeira fase, a tensão do músculo diminui; na segunda fase, o volume do músculo diminui; na terceira fase, a tensão do músculo recupera-se; e na última fase, o volume do músculo é recuperado (KIM, PARK e PARK, 2010).

Porém, o efeito da injeção de toxina botulínica no caso da hipertrofia do masseter difere daquele para aliviar ou remover rugas, que é temporário, pois reaparecem quando a contração muscular é recuperada. Já o uso na redução do masseter, o objetivo é diminuir volume, a área injetada pode desenvolver sinais de fibrose e mesmo quando a função é recuperada, a redução no volume muscular ainda permanece, pois ele reaparece lentamente após a recuperação da ação muscular (KIM et al., 2005; KIM, PARK e PARK, 2010). E ainda há a possibilidade que com a influência muscular sobre o osso ocorra a remodelação (WU, 2010). Então, a medida que o efeito da toxina se esvai, pode ocorrer uma “recuperação equilibrada”, alcançando a simetria, que é um dos resultados desejados (figura 16) (BHATTACHARJEE, SINGH e BHATTACHARJEE, 2015).

Vários fatores podem influenciar o efeito do tratamento exacerbando o espessamento do músculo masseter e, portanto, requerem toxina botulínica mais frequente. Os fatores mais comuns são bruxismo e o hábito de apertar. A situação é a mesma para pacientes com o hábito de mascar chiclete e morder comida dura. Além disso, o tônus muscular, a tensão da pele, e formato ósseo podem afetar a incidência do tratamento. Em alguns casos, pacientes do sexo masculino solicitam mais frequência do que mulheres, porque o músculo masseter é mais espesso. E

mesmo pacientes que estão satisfeitos com o resultado podem ser tratados mais vezes para o efeito máximo da toxina botulínica de acordo com a preferência individual. Estas tendências mostram que o número de sessões de aplicação pode depender do estado emocional ou nível de satisfação do paciente. Além disso, alguns pacientes podem sentir que a redução do músculo não é satisfatória por causa do ganho de peso; em tais casos, é possível que mais aplicações para alcançar a satisfação (KIM, PARK e PARK, 2010).



Figura 15. (A) Antes da aplicação da TBA. (B). Após as aplicações. Fonte: Wu (2010).

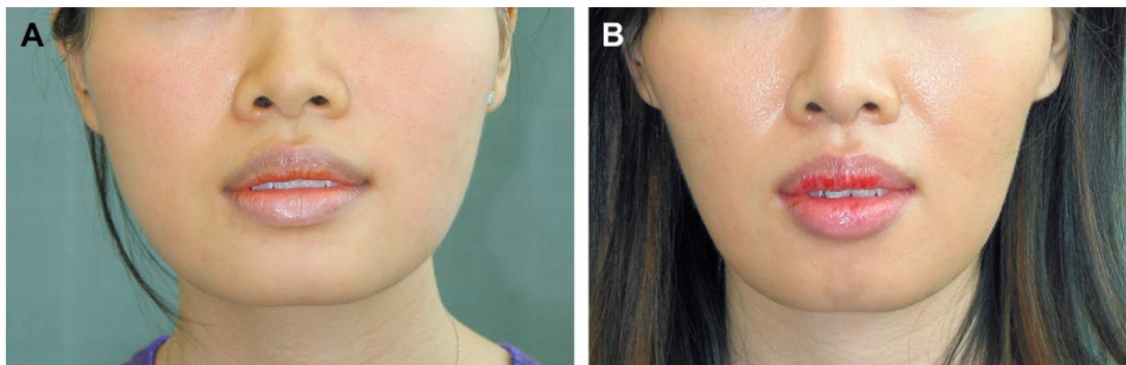


Figura 16.(A) Antes da aplicação da TBA. (B). Após 2 anos das aplicações com redução significativa do contorno facial. Fonte: Wu (2010).

Shim et al. (2010) usaram o escaneamento a laser tridimensional (3D) para elucidar mudanças no contorno facial externo antes e após as injeções de toxina botulínica tipo A em 15 voluntários. Um total de 25 U foi injetado em cada lado do músculo masseter bilateralmente. Os efeitos clínicos foram avaliados por meio da realização de varreduras a laser 3D antes e 4, 8, 12 e 24 semanas após a injeção. Os volumes e larguras das áreas mais proeminentes da face inferior (masseter)

foram significativamente menores 4, 8, 12 e 24 semanas após a injeção da TBA do que antes da injeção.

Lee et al. (2007) avaliaram os contornos faciais e alterações eletrofisiológicas dos músculos masseter e temporal antes e depois da injeção da toxina botulínica na face inferior (face quadrada). As injeções foram realizadas em 10 pacientes, além de medidas físicas, cefalometria, fotografias clínicas e estudos eletromiográficos. A redução máxima no contorno facial inferior foi observada 3 meses após a injeção, e aumentou lentamente até 12 meses após o tratamento. A amplitude máxima dos músculos masseteres direito e esquerdo diminuiu para o valor mais baixo 1 mês após o tratamento, com aumento contínuo sendo observado a partir de então. Não houve hipertrofia do músculo temporal para compensar a atrofia do músculo masseter.

Bhattacharjee, Singh e Bhattacharjee (2015) relataram o caso de um homem indiano de 35 anos de idade que apresentou-se com a face inferior ampla e mandíbula esquerda proeminente desde a adolescência. O aumento da parótida e outros distúrbios locais foram descartados. A espessura ultrassonográfica do músculo masseter direito foi de 13 mm, enquanto a esquerda foi de 14,9 mm, em estado não encurtado. A toxina botulínica do tipo A foi injetada, uniformemente em cinco pontos, em ambos os músculos dentro da "zona segura". Utilizando uma agulha de calibre 29, 15 e 25 UI foram injetadas aos masseteres direito e esquerdo, respectivamente. Seis meses após a injeção, uma redução de 2,9 mm e 4,4 mm foi observada, juntamente com uma reduzida assimetria facial externa. Aos 24 meses, o paciente manteve o contorno facial satisfatório, sem complicações precoces ou tardias pós-injeção e o tratamento da "redução de volume" permaneceu mais tempo mesmo quando o efeito da toxina já havia desaparecido.

Chang et al. (2011) determinaram se houveram alterações mandibulares após injeção de masseter com toxina botulínica, como a diminuição na tração no osso subjacente e também a projeção óssea subjacente quando presente. No estudo retrospectivo de dez pacientes do sexo feminino que procuraram tratamento para uma face quadrada, foram feitas tomografias tridimensionais antes e três meses após injeções padronizadas. A espessura do córtex mandibular, a espessura do osso mandibular e o volume mandibular foram medidos. Observaram-se alterações no tecido mole, mas não foram observadas alterações ósseas 3 meses após as

injeções, em termos de espessura cortical, espessura mandibular e volume mandibular total. Portanto, os autores consideraram que um paciente que apresenta tanto hipertrofia massetérica quanto projeção óssea provavelmente exige um procedimento muscular e ósseo combinado com a TBA.

Kim et al. (2005) realizaram um total de 1021 casos clínicos de março de 2001 a setembro de 2002, nos quais os pacientes foram tratados com toxina botulínica tipo A para remodelar a linha de contorno facial inferior; 383 desses casos foram acompanhados por pelo menos 3 meses após a injeção inicial. Um banco de dados foi feito medindo a mudança na espessura do músculo injetado com um ultrassom. Onze pacientes foram submetidos à ressecção do ângulo mandibular antes da injeção. O grupo de osteotomia pré-injeção foi envolvido no estudo como resultado de sua insatisfação com os resultados cirúrgicos; eles tinham um músculo masseter bastante espesso e não um problema ósseo. Alguns tinham problemas ósseos e um músculo masseter espesso. Três meses após a injeção da toxina botulínica, a espessura do músculo foi reduzida em 31% em média. O efeito atrófico da injeção foi observado após 2 a 4 semanas para a maioria dos pacientes. Setenta por cento dos 383 pacientes rastreados ficaram muito satisfeitos com o resultado, com outros 23 por cento geralmente satisfeitos.

Kim, Park e Park (2010) investigaram retrospectivamente os efeitos a longo prazo do tratamento da toxina botulínica analisando os dados de acompanhamento de 121 pacientes por mais de 1 ano com injeção de toxina botulínica tipo A. Na consulta de cada paciente, a espessura do músculo masseter foi medida por ultrassonografia. A dose de injeção foi de 100 a 140 U de *Dysport* para cada lado com base na espessura do músculo. Seis pacientes receberam duas injeções, 28 receberam três injeções, 41 receberam quatro injeções, 23 receberam cinco injeções, 16 receberam seis injeções, seis receberam sete injeções e um paciente recebeu oito injeções. O tamanho total do músculo masseter foi reduzido de 13,32 mm na visita inicial para 9,94 mm na última visita, em média. À medida que o número de visitas aumentou de duas para oito visitas, o tamanho muscular médio diminuiu. De acordo com o aumento no número de visitas, a dose média foi diminuída. Não houve diferença significativa no efeito de redução muscular analisado por subgrupo etário. O efeito de redução muscular após o tratamento com toxina botulínica foi melhor em pacientes com músculos mais

espessos. Portanto, as injeções de toxina botulínica tipo A têm um efeito de longo prazo na hipertrofia do músculo masseter e uma correlação positiva entre o número de injeções e a diminuição do volume muscular.

Aydil et al. (2012) avaliaram a eficácia a longo prazo da injeção de toxina botulínica A na redução da espessura do músculo masseter ao analisar retrospectivamente os dados de 28 pacientes (21 mulheres, 7 homens; com média de idade: $25,5 \pm 4,5$ anos e variação entre 20 a 46 anos) com hipertrofia benigna do masseter tratada com injeções de toxina botulínica tipo A. Todos os pacientes foram diagnosticados pela análise morfométrica do músculo masseter. As injeções foram repetidas de forma intermitente a cada seis meses e totalmente por seis vezes. Os pacientes tiveram a última medição realizada no seguimento médio de 13,2 meses. Os valores obtidos após injeções consecutivas foram comparados e uma redução estatisticamente significativa na espessura do músculo masseter após cada injeção foi encontrada. A medida final após a descontinuação do tratamento revelou que essa redução foi duradoura, sendo a injeção de toxina botulínica A uma terapia segura e eficaz a longo prazo para a hipertrofia do músculo masseter.

Park et al. (2017) utilizaram a ultrassonografia para medir não apenas as mudanças na espessura do músculo, mas também as alterações na espessura subcutânea. O estudo incluiu 20 pacientes, 10 foram designados para um grupo experimental (injetado em cada lado 25 U de toxina botulínica em ambos os músculos masseter) e 10 para um grupo controle (injetado com solução salina normal). As espessuras foram medidas antes da injeção e às 4, 8 e 12 semanas após a injeção, tanto em repouso quanto durante a contração muscular máxima. A espessura subcutânea não diferiu significativamente ao longo do tempo em repouso ou durante a contração máxima, ou entre os grupos experimental e controle em repouso ou durante a contração máxima. A espessura muscular no grupo experimental diferiu significativamente ao longo do tempo. Portanto, a injeção de toxina botulínica apenas altera a espessura do músculo e não afeta a espessura subcutânea da superfície da pele ao músculo masseter.

Lee et al. (2013) compararam a eficácia e a segurança da toxina abobotulínica A com o tratamento da toxina onabotulínica A para hipertrofia do masseter em 25 pacientes coreanos. O grau médio de melhora clínica com base na avaliação clínica foi de $2,8 \pm 0,9$ para toxina abobotulínica A e

2,7 $\pm$ 0,8 para toxina onabotulínica A nas 8 semanas após a injeção. Com 12 semanas após a injeção, o grau médio de melhora clínica com base na avaliação foi de 2,9 $\pm$ 0,9 para a toxina abobotulínica A e 2,7 $\pm$ 0,8 para a toxina onabotulínica A. Observou-se uma melhora mais pronunciada com a toxina abobotulínica A do que com a toxina onabotulínica A em três (12%) pacientes com 8 semanas e cinco (20%) pacientes com 12 semanas.

Yu, Chen e Chen (2007) relataram um estudo prospectivo de 10 mulheres voluntárias com o músculo masseter hipertrófico que receberam um único tratamento que incluía injeção intramuscular de TBA. A alteração facial e o desconforto da injeção foram avaliados por meio de uma escala analógica visual, e os pacientes foram inspecionados regularmente por até 1 ano. A força de mordida também foi medida. As alterações volumétricas dos músculos mastigadores foram avaliadas por tomografia computadorizada tridimensional antes e 3 meses após a injeção da TBA. As fotografias em série e a avaliação subjetiva do paciente mostraram uma mudança facial óbvia 3 a 6 meses após a injeção. A força de mordida diminuiu desde o primeiro dia após a injeção, mas começaram a se recuperar durante a terceira semana até normalizar 3 meses após a injeção. A avaliação tridimensional da TC revelou uma redução média de 30% no masseter, estatisticamente significativa, mas nenhuma alteração no volume de outros músculos mastigatórios. O estudo concluiu que a TBA é uma alternativa eficaz para o contorno do perfil facial inferior, reduzindo o volume do músculo masseter, com a eficácia notada logo após 2 semanas da injeção e atingiu um efeito máximo no 3º mês. O contorno facial retornou gradualmente 6 meses após a injeção. A redução na força de mordida foi temporária e não causou interferência na vida diária.

Park, Ahn e Jung (2003) analisaram a redução da hipertrofia do músculo masseter após a injeção de Botox, usando ultrassonografia e tomografia computadorizada (TC) em quarenta e cinco pacientes. De 25 a 30 U de Botox por lado foram injetados em cinco a seis pontos nas porções proeminentes do ângulo mandibular. Realizaram-se medições seriadas da espessura do músculo masseter por ultrassonografia e TC antes das injeções e no primeiro e terceiro mês seguinte. Para avaliar os efeitos clínicos a longo prazo, a satisfação do paciente com o procedimento e os efeitos colaterais após as injeções foram monitorados durante 4 a 10 meses de acompanhamento. Dentro do total, 15 foram submetidos a

três medidas de ultrassonografia e 14 tiveram as três medidas de TC. No que diz respeito à análise quantitativa da mudança de espessura para o masseter, em ambos os lados da face, foi gradualmente reduzida pelas medidas de ultrassonografia e TC durante os primeiros 3 meses. Por ultrassom, a redução máxima na espessura do músculo masseter foi observada um mês após as injeções, com um ligeiro aumento sendo observado em 3 meses após a injeção. Uma redução contínua da espessura do músculo masseter foi observada na TC até 3 meses após a injeção. Em termos de satisfação do paciente por até 10 meses de seguimento, os resultados foram os seguintes: muito satisfeito, 1; satisfeito, 36; ligeira melhoria, 3; sem alteração ou insatisfeitos, 5. Os principais efeitos colaterais locais incluíram dificuldades mastigatórias, dores musculares nos locais de injeção e distúrbios da fala. No entanto, esses efeitos colaterais foram transitórios, geralmente com duração de 1 a 4 semanas após as injeções.

Klein et al. (2014) avaliaram a eficácia do uso da toxina no tratamento da hipertrofia do masseter. Dez pacientes foram submetidas a injeções de 90U de toxina abobotulínica A aplicadas em cada lado, respeitando a zona de segurança e acompanhadas por 24 semanas. A progressão da redução do terço inferior foi de 3,94%, 5,26%, 11,99% e 5,47% (2, 4, 12 e 24 semanas, respectivamente). Todos os pacientes apresentaram melhora no bruxismo após o tratamento. Os efeitos adversos observados foram fadiga mastigatória, limitação do sorriso e assimetria do sorriso. O uso de toxina abobotulínica A para hipertrofia de masseter foi eficaz e atingiu seu efeito máximo de afinamento facial em 12 semanas. A limitação do sorriso teve uma incidência maior do que a relatada na literatura e pode resultar do bloqueio do músculo risório causado pela disseminação da toxina. Apesar de seus efeitos colaterais, 80% dos pacientes quiseram de repetir o tratamento.

Liew e Dart (2008) determinaram a eficácia de injeções de toxina botulínica na reformulação estética da face inferior em populações ocidentais e comparou em populações da Ásia Oriental. Trinta e quatro pacientes ocidentais (grupo de estudo) tiveram seus músculos injetados com uma dose inicial de 25 a 30 unidades de cada lado. Isso foi comparado a 48 pacientes do leste asiático (grupo controle) que receberam uma dose inicial de 40 unidades de cada lado. Todos os pacientes obtiveram melhora estética da forma de sua face inferior, com uma melhora adicional no resultado funcional atribuída ao bruxismo em pacientes ocidentais. A

dose terapêutica para a população ocidental foi menor do que para os pacientes do leste asiático. Na população ocidental, a melhora estética durou de 9 a 12 meses, enquanto a melhora funcional do bruxismo durou de 6 a 7 meses.

Bayet, Chikhani e Ejeil (2018) fizeram uma análise crítica da literatura, baseada nos dados do PUBMED, referente às indicações orofaciais da toxina botulínica e concluíram que a ação muscularrelaxante e anti-secretora desta toxina pareceu eficaz no caso do bruxismo, limitação da abertura bucal e na hipersialorreia. Por outro lado, os autores identificaram que seu benefício ainda não foi apoiado por evidências científicas nos casos de hipertrofia do masseter, tonicidade dos músculos levantadores do lábio superior, fístulas sialoceles e síndrome de Frey e sugeriram estudos adicionais de alto nível, ensaios controlados, randomizados e imparciais, para eliminar as incertezas que persistem sobre o impacto clínico da toxina botulínica e para justificar o desenvolvimento de recomendações válidas e confiáveis na prática.

3.4.2 APLICAÇÃO

As aplicações ideais da toxina botulínica seriam aquelas com masseter bem desenvolvido, sem ossos protrusivos ou uma grande quantidade de tecido adiposo ao redor do queixo ou bochechas (BRAVO et al., 2016). Pacientes ideais tem as seguintes características:

- a) Mandíbula quadrada, como resultado do desenvolvimento do masseter;
- b) Mandíbula não inclinada, mas mais larga em comparação com outras partes faciais;
- c) Músculo masseter bem desenvolvido e o desejo do contorno mais fino;
- d) Ressecção óssea pode não ter resultados satisfatórios;
- e) Menos do que o efeito desejado alcançado após a ressecção mandibular angulada por causa da pequena diminuição no volume do masseter (KIM et al., 2005)

A toxina botulínica é injetada no músculo afetado usando uma agulha de calibre de 30 cm e deve ser diluída em solução salina normal, sem conservantes, e injetada imediatamente nas porções de maior volume muscular, localizado visualmente, e por palpação com o paciente em apertamento dentário e/ou nos

pontos que mostrarem (figuras 17 ,18 e 19). As aplicações devem ser realizadas bilateralmente, pois caso contrário, um estado compensatório de espasmo e dor pode ser desenvolvido nos músculos mastigatórios contralaterais que não receberam a droga (DAVANTEL et al., 2016).



Figura 17. Marcação para aplicação da toxina. Bayet, Chikhani e Ejeil. (2018).

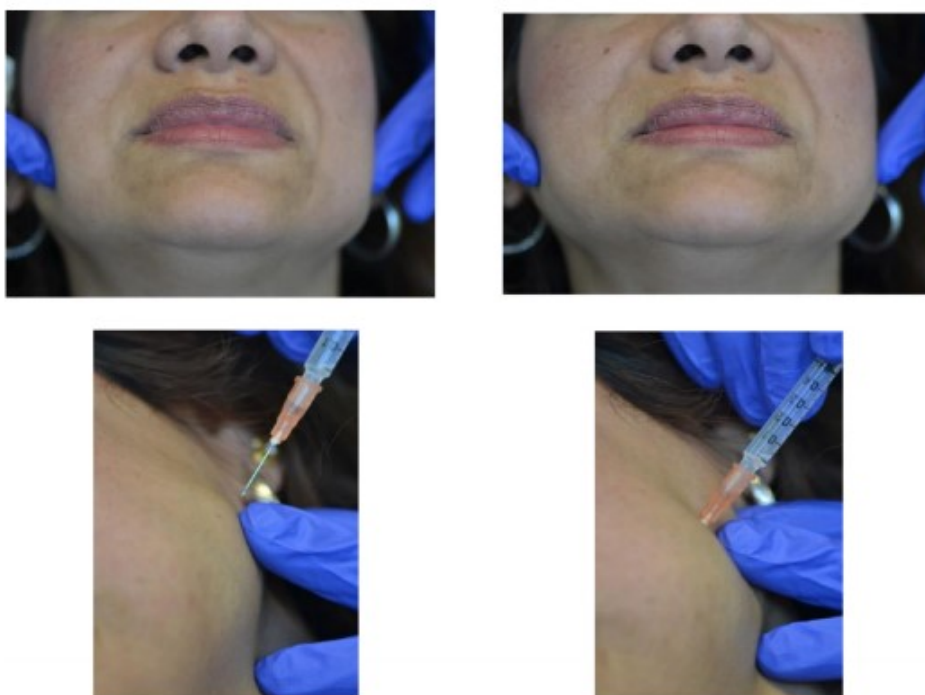


Figura 18. Palpação e posterior aplicação da toxina botulínica. Fonte: Bayet, Chikhani e Ejeil. (2018).

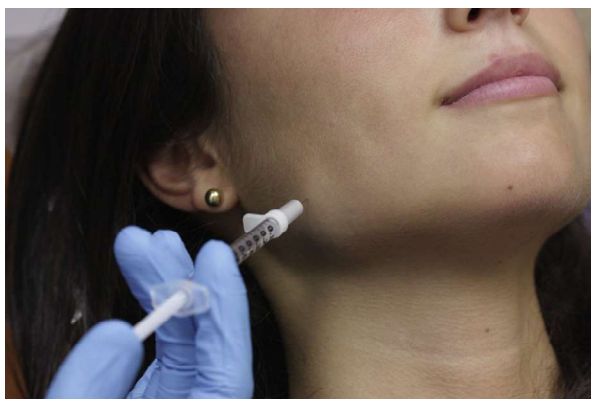


Figura 19. Aplicação da toxina botulínica no masseter. Fonte: Miller e Clarkson (2015).

A técnica para aplicação da TBA com objetivo de remodelamento do terço inferior da face e para tratamento da hipertrofia do masseter consiste na injeção perpendicularmente à pele, atingindo o plano intramuscular profundo com um a seis pontos distribuídos ao longo do corpo do músculo. A maior parte dos artigos sugere a aplicação distribuída em três pontos, dois baixos mais próximos da mandíbula e um superior (figura 20) (BRAVO et al., 2016). Os pontos de injeção múltipla garantem distribuição homogênea de medicamentos, menor dose e menores efeitos colaterais, o que pode, teoricamente, prevenir a resistência aos medicamentos (BHATTACHARJEE, SINGH e BHATTACHARJEE, 2015).

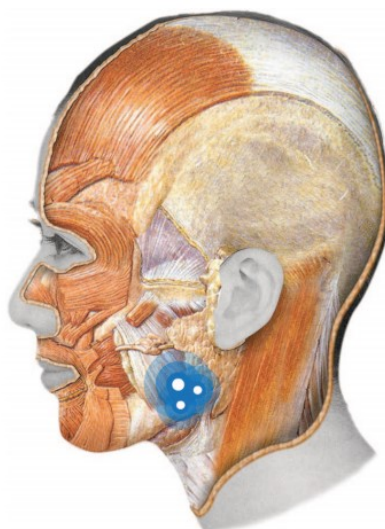


Figura 20. Local da injeção e área de difusão. Fonte: Kim, Park e Park (2010).

Os pontos de injeção são feitos abaixo da linha traçada do tragus ao canto da boca, a qual delimita o terço inferior da face, e cerca de 1,5cm acima do ângulo mandibular (figura) (BENTSIANOV, FRANCIS e BLITZER, 2004; BRAVO et al.,

2016). O ponto da hipertrofia muscular máxima é identificado e marcado como ponto de partida. Dois pontos de injeção adicionais são marcados acima disso, um medial e um lateral ao primeiro, com o cuidado de manter as injeções inferiores e laterais para limitar a difusão (figura 21) (GART e GUTOWSKI, 2016). Dessa forma, previne-se a paralisia dos músculos risório e zigomático e/ou uma lesão do ducto da glândula parótida. Para demarcação dos limites anterior e posterior do masseter, é solicitado ao paciente que aperte os dentes e então o músculo é palpado em toda a sua extensão (BRAVO et al., 2016).



Figura 21. Pontos de aplicação da Toxina botulínica no masseter. Fonte: Bravo et al. (2016).

Hu et al. (2010) analisou as localizações do ramo mandibular do nervo facial, glândula parótida, ducto parotídeo, artéria facial e veia facial para a técnica de injeção segura e determinou, de acordo com sua divisão, que os compartimentos posteriores (áreas I e II) não são recomendados e o centro do compartimento VI é teoricamente o local de injeção mais seguro e eficiente (figura 22).

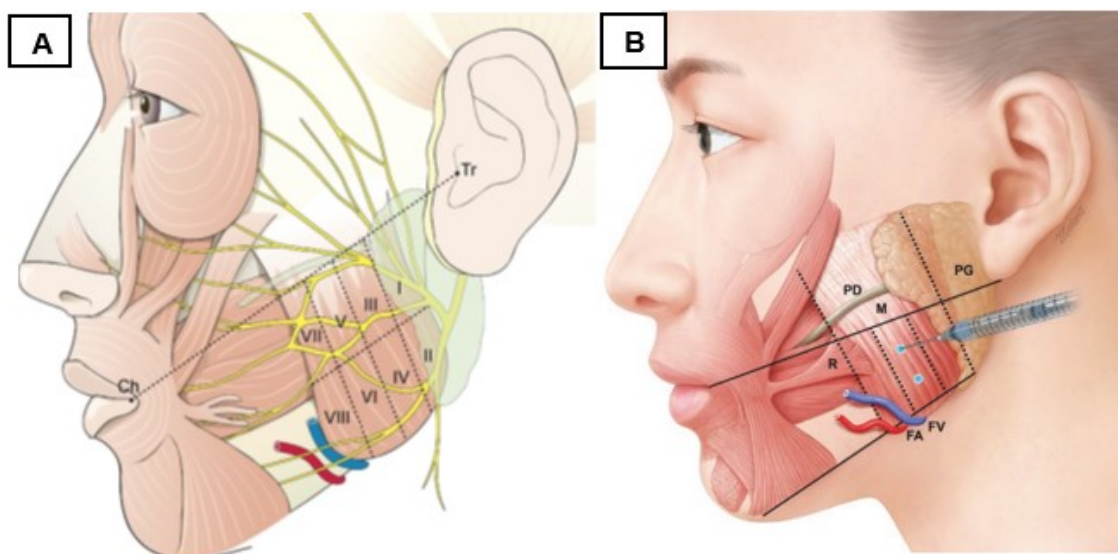


Figura 22. (A) A glândula parótida cobre os compartimentos I e II e a inervação nas porções inferiores. Compartimento VI, o mais seguro para injeção da TBA. Fonte: Hu et al. (2010). (B) Injeção da TBA no compartimento VI. Fonte: Park et al. (2017).

Kim et al. (2010) considera o ponto mais eficaz de inserção dentro da área onde o nervo apropriado inerva o músculo afetado, com isso dividiram o músculo em compartimentos e determinaram o ponto de injeção mais eficiente nas áreas V e VI analisando os ramos perfurantes do nervo anteroinferior (nervo massetérico) que inerva a parte inferior da camada superficial do músculo. No entanto, consideram a área VI na parte anterior do músculo masseter, distante do local da hipertrofia massetérica, e sem implicação clínica. As áreas I e IV cobertas pela glândula parótida e as áreas I, II e III inadequadas devido à localização do ducto parotídeo. Portanto, a área V é fortemente recomendada como a área de injeção precisa e segura para o tratamento (figura 23).

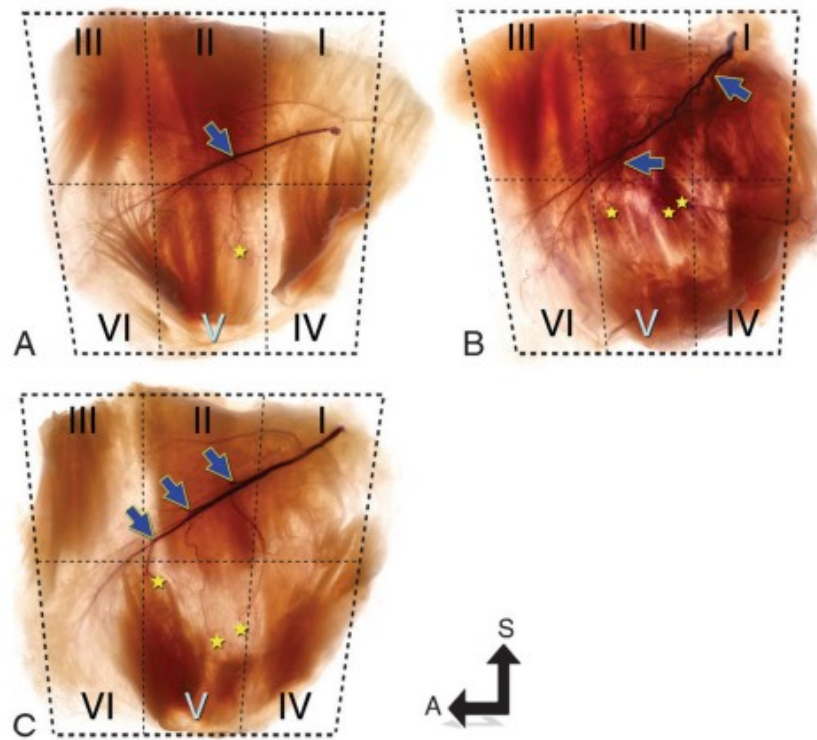


Figura 23. Espécimes do músculo masseter. (A) ramos perfurantes (setas) invadindo a área V. (B) os 2 ramos perfurantes (setas) que originaram do nervo massetérico pode ser visto dividindo-se em 3 nervos ramos (estrelas) na área V. (C) pouca inervação na região do do ângulo mandibular. Fonte: Kim et al. (2010).

Já Kaya et al. (2014) utilizaram doze lados de seis cadáveres fixos adultos e documentaram os marcos anatômicos para definir os pontos de entrada do nervo motor (PENM) do nervo massetérico no masseter para injeções efetivas de toxina botulínica. As PENMs do nervo massetérico foram definidas de acordo com as linhas de referência padrão, incluindo a linha orbitomeatal (OML) e a linha (VL), que intercepta a distância média da OML até a ponta do ângulo da mandíbula. O local ideal de injeção de Botox no masseter foi uma área retangular: 5 cm inferior à OML, 1 cm anterior e posterior à VL, e logo acima do periósteo, que evitam injeções na glândula parótida e ramos do nervo facial. O nervo massetérico pode ser facilmente encontrado cerca de 1,0 a 1,5 cm abaixo do arco zigomático, 1 cm medial à cápsula articular temporomandibular e 1 cm superior ao entalhe mandibular (figura 24).

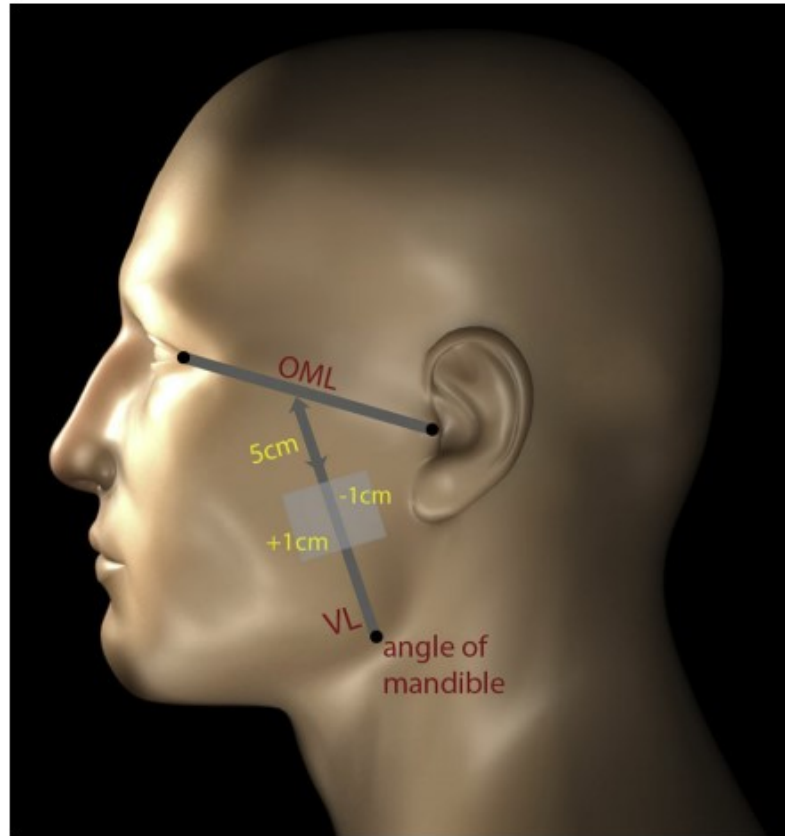


Figura 24. Posição da injeção. OML: linha orbitomeatal; VL: linha vertical que cruza meia distância da OML até a ponta do ângulo da mandíbula, quadrado cinza: posição sugerida de injeção. Fonte: Kaya et al. (2014).

O masseter é o único em que o objetivo do tratamento é reduzir o volume e pela a atrofia que induz necessita de aplicações menos frequentes do que o necessário para outros músculos. Para esses pacientes a aplicação típica é a cada 4 a 6 meses e requer uma dose muito maior (MILLER e CLARKSON, 2015). As doses são adaptadas de acordo com o modo de uso e a individualidade de cada paciente, e depende da massa do músculo injetado: quanto maior a massa muscular, maior a dose necessária. No entanto, doses menores podem ser necessárias em pacientes com fraqueza preexistente e em mulheres (NIGAM, 2010).

Apesar de não haver consenso na literatura em relação às doses que podem variar por área, com grande discrepância entre os autores, doses médias de 20U por hemiface são relatadas como suficientes para atenuar o contorno facial (BRAVO et al., 2016).

Xie et al. (2014) determinou a dosagem da injeção pela espessura do masseter, na qual espessura inferior a 10 mm é considerada hipertrofia leve e tem

uma dose de injeção de 20 a 25 unidades por masseter. Hipertrofia moderada com uma espessura entre 10 e 13,9 mm exige uma dosagem de 25 a 30 unidades por masseter. Espessura maior que 14 mm apresenta hipertrofia acentuada com uma dosagem de 30 a 40 unidades.

Os efeitos começam a ser percebidos após duas semanas da aplicação com diminuição da força do masseter, e as mudanças clínicas no contorno e afinamento da face se tornam mais evidentes em três meses, resultado da atrofia do masseter, com duração média de nove meses (BRAVO et al., 2016). Os melhores resultados são obtidos em pacientes com masseter bem desenvolvido, contorno facial alinhado, sem ossos protrusivos e pouca quantidade de tecido adiposo ao redor do queixo ou maçãs do rosto. Aqueles com rosto redondo pela estrutura óssea, por excesso de tecido gorduroso, por uma glândula parótida muito desenvolvida ou por pouca elasticidade tecidual poderão ter resultados pouco satisfatórios. As aplicações devem ser repetidas em intervalos de quatro a seis meses até que se atinja o contorno facial desejado (BRAVO et al., 2016).

Choe et al. (2005) realizaram um estudo prospectivo para avaliar a eficácia da toxina botulínica tipo A (Botox) no tratamento da hipertrofia muscular do masseter de 22 pacientes de acordo com doses de 10, 20 e 30 U. Medições ultrassonográficas da espessura do músculo masseter foram realizadas, e fotografias clínicas foram feitas antes do tratamento e no período de acompanhamento de 1, 2, 3, 4, 6 e 9 meses após o tratamento. Os valores medianos de redução percentual foram 10,3%, 16,5%, 23,7%, 24,7%, 21,6%, 16,5% no grupo 10 U; 11,9%, 18,8%, 24,8%, 27,7%, 26,7% e 21,8% no grupo 20 U; e 12,0%, 19,4%, 25,0%, 27,8%, 37,8% e 24,1% no grupo 30U. Os autores concluíram que a dose adequada da toxina botulínica tipo A deve ser superior a 20U e o efeito da toxina botulínica tipo A é mantido por pelo menos 9 meses.

Kim et al. (2007) aplicaram duas diferentes quantidades de toxina botulínica tipo A no músculo masseter e observaram as alterações eletromiográficas utilizando a tomografia computadorizada e mensuração eletromiográfica. Trinta e dois pacientes foram incluídos no estudo. Vinte e cinco unidades de toxina botulínica tipo A foram injetadas bilateralmente no músculo masseter de 16 sujeitos e 35U foram injetadas bilateralmente nos 16 restantes. A espessura e a área da seção transversal do músculo masseter foram medidas em três posições antes e 12 semanas após a injeção utilizando a tomografia computadorizada. As alterações

eletromiográficas no músculo masseter durante o apertamento máximo voluntário também foram avaliadas antes e 2, 4, 12 e 24 semanas após a injeção. A diferença nos resultados foi analisada estatisticamente. No entanto, não houve diferença significativa entre as injeções de 25U e 35U de toxina botulínica tipo A. A menor redução da espessura muscular foi encontrada no local mais distante do ponto de injeção. Vários efeitos colaterais leves foram relatados, todos os quais foram temporários e localizados.

3.4.3 EFEITOS COLATERAIS OU COMPLICAÇÕES

As injeções no masseter de toxina têm um alto perfil de eficácia e segurança, mas os riscos a uma variedade de efeitos colaterais ou complicações permanecem. Os profissionais que realizam o procedimento devem reconhecer diferentes complicações, suas causas e métodos para sua prevenção (PENG e PENG, 2018; DAVANTEL et al., 2016).

Os efeitos da toxina botulínica no organismo estão relacionados com a frequência e a quantidade da dose, dentre elas encontramos: hipotensão, náusea, vômitos, disfasia, prurido, dificuldade na fala, falta de controle da salivação e fraqueza de músculos distantes ao sítio de administração da toxina (NIGAM, 2010; DAVANTEL et al., 2016).

As complicações de etiologia não muscular incluem contusões, hematomas, tonturas e dores de cabeça. As contusões podem resultar da punção de qualquer vaso durante a injeção. É uma complicação secundária comum que às vezes é difícil de evitar e desaparece dentro de 5 a 7 dias. O hematoma resulta da punção da agulha das artérias que suprem o masseter (as artérias faciais e maxilares e ramos da artéria temporal superficial) e deve-se aplicar compressão local imediata até a hemostasia ser alcançada. Tontura e dor de cabeça são efeitos colaterais incomuns com etiologias obscuras, que podem se repetir em sessões futuras, devido a variações na anatomia individual, fisiológica ou imunológica e deve-se evitar injetar múltiplos locais em pacientes que propensos a dores de cabeça (NIGAM, 2010; PENG e PENG, 2018).

Complicações do efeito da toxina na atividade muscular deve-se a suas propriedades neurotóxicas e neuromoduladoras, que pode causar várias complicações gerais relacionadas à força muscular e sensação como fraqueza ou dor (KIM et al., 2005; WU, 2010; PENG e PENG, 2018). Complicações relacionadas

à dose de injeção ou nível dosagem incorreta ou inadequada e nível de injeção podem causar complicações como mau ou nenhum efeito, assimetria, formação de queixada, flacidez ou ressalto muscular pós-injeção durante a mastigação. Além disso a administração frequente da toxina pode levar à formação de anticorpos neutralizantes contra a toxina que levam a resultados decepcionantes (LEE et al., 2007; NIGAM, 2010; WU, 2010; JASPERS, PIJPE e JANSMA, 2010; PENG e PENG, 2018).

Existem dois tipos de falhas de terapia após uma injeção de TBA. A primeira é a falha na terapia após a primeira aplicação. A falha secundária na terapia significa que o tratamento teve sucesso no início, porém, falhou após o seu curso. As causas de falha primária na terapia incluem: insensibilidade a TBA, redução de sensibilidade, problemas técnicos (dosagem inadequada ou aplicação incorreta) e possíveis anticorpos pré-existent contra a TBA. A falha secundária na terapia é causada principalmente, pelos anticorpos contra a TBA, que pode ser um componente de neurotoxina ou, teoricamente, as proteínas não tóxicas da TBA. Os anticorpos contra proteínas não tóxicas podem ocorrer, mas os efeitos não são claramente compreendidos no momento. Os dois fatores comuns envolvidos na formação de anticorpos são as doses únicas altas e os curtos intervalos entre as injeções (LEE, 2007).

O pequeno efeito pode ser devido à dosagem insuficiente ou a um posicionamento superficial da toxina. A dose habitual para injeção no masseter é de cerca de 20-30 unidades de toxina botulínica, e uma menor ou insuficiente dosagem em um músculo muito proeminente pode levar a um resultado ruim. A redução clínica no músculo masseter e a subsequente remodelação da face inferior geralmente pode ser vista após 2-4 semanas, uma vez que os músculos paralisados se atrofiam (PENG e PENG, 2018).

A incapacidade da pele sobrejacente de contrair rápido o suficiente para corresponder à velocidade da atrofia muscular resulta em flacidez local. Nos pacientes idosos os profissionais devem reduzir a dose e distribuir o tratamento em várias sessões, diminuindo a atrofia muscular e dando à pele do paciente tempo suficiente para se contrair. A injeção de toxina nos músculos depressores da face inferior e do pescoço - como no músculo platisma - também pode ser útil na prevenção dessa complicação.

Abaulamento muscular durante a mastigação, também conhecido como abaulamento paradoxal (figura 25) ocorre dentro de uma semana após a injeção e é devido a uma compensação das fibras musculares superficiais em resposta ao enfraquecimento neurotóxico do masseter profundo. Um estudo publicado recentemente descobriu um tendão localizado na parte mais profunda da camada superficial do masseter que pode bloquear a difusão da toxina da camada profunda à camada superficial. Para evitar recomenda-se injeções superficiais e profundas, esse abaulamento pode desaparecer dentro de uma semana sem intervenção, por isso recomenda-se aguardar a difusão das toxinas antes de outro tratamento de retoque. Nos casos em que persiste ou piora após 1-2 semanas, uma injeção de 5-10 unidades sobre a camada superficial é indicada (BRAVO et al., 2016; LEE et al., 2016; PENG E PENG, 2018).



Figura 25. Abaulamento muscular após a aplicação da toxina. Fonte: Peng e Peng (2018).

Complicações relacionadas ao local da injeção podem levar a perda do sorriso total, um sorriso assimétrico, bochechas laterais afundadas (cavidade infra zigomática), dificuldade em abrir a boca, xerostomia ou neurapraxia. A perda de sorriso completo deve-se à difusão da toxina e à paralisia do músculo risório (figura 26). Para evitar esta complicação, o profissional deve estar familiarizado com a anatomia muscular e definir pelo menos uma zona de um centímetro a partir da borda anterior do masseter, e manter um nível de injeção profunda. O sorriso assimétrico pode resultar da paralisia do músculo zigomático quando as injeções são muito altas ou colocadas anteriormente (KIM et al., 2005; WU, 2010; BRAVO et al., 2016; PENG E PENG, 2018).



Figura 26. (A) Paciente com início de perda do sorriso e covinha após 5 dias da aplicação da toxina. (B) Recuperação da função muscular e sorriso, 3 meses após a injeção. Fonte: Peng e Peng (2018).

As bochechas laterais afundadas podem ocorrer quando o local da injeção é muito alto (na parte superior do masseter) e são mais comumente vistos em pacientes com zigomas mais altos e almofadas de gordura menos proeminentes (figura 27). Enquanto bochechas afundadas em caucasianos podem ser vistas como um sinal de magreza, em asiáticos, geralmente é interpretado como um sinal de fadiga ou desnutrição e, portanto, é considerado uma complicação. Para evitar a injeção na parte inferior do masseter é recomendado, e é importante definir um limite superior para uma zona de segurança de injeção. A margem superior recomendada poderia ser do canto da boca para o tragus ou do canto da boca para o lóbulo da orelha (TARTARO et al., 2008; PENG E PENG, 2018).



Figura 27. Bochechas laterais afundadas. Fonte: Peng e Peng (2018).

Dificuldade na abertura da boca é uma complicação rara causada por paralisia dos músculos pterigoideos laterais devido a injeção muito alta e profunda. Neuropraxia é uma complicação extremamente rara e é causada por paralisia do nervo mandibular marginal. Esta área não é afetada com a zona correta de segurança da injeção (WU, 2010; PENG E PENG, 2018). A xerostomia é outra complicação rara causada pela difusão de toxinas nas glândulas parótidas, que reduzem ou aumentam a secreção salivar. A parte posterior do masseter é coberta pela parótida para evitar a injeção da glândula deve manter o limite de um centímetro a partir da margem posterior do masseter (TAMURA et al., 2010; PENG E PENG, 2018).

Peng e Peng (2018) analisaram seiscentos e oitenta pacientes que receberam sessões de injeção de toxina para hipertrofia do masseter de 2011 a 2016, e tiveram as complicações ou queixas registradas através do acompanhamento. As complicações foram agrupadas com base na etiologia e discutidas. Do total de 2036 sessões, a diminuição temporária da força mastigatória foi relatada após 611 (30%), hematomas após 51 (2,5%), cefaléia após 12 (0,58%), limitação do sorriso após 3 (0,15%), abaulamento paradoxal após 10 (0,49%), bochechas afundadas (perda de volume subzigomático) após 9 (0,44%) e flacidez após 4 (0,20%). Apesar disso, as injeções no masseter permaneceram muito seguras. E para diminuir ainda mais a taxa de incidência, as injeções devem estar apenas dentro da zona de segurança recomendada, um quadrilátero dentro do músculo que evita as estruturas locais mais importantes. Manter as injeções dentro da zona de segurança e, idealmente, em 3-4 locais diferentes, a pelo menos 1 cm de qualquer borda, é crucial para a prevenção de complicações.

3.5 OUTROS BENEFÍCIOS DA TOXINA BOTULÍNICA NO MASSETER

3.5.1 BRUXISMO

De acordo com o Consenso Internacional para classificação do bruxismo (2013) este hábito parafuncional foi definido, como uma atividade mandibular repetitiva, caracterizada pelo apertar ou ranger dos dentes, e é a parafunção oral que mais acomete indivíduos adultos atualmente, com distintas e graves consequências sistêmicas (LOBBEZOO et al., 2013; REDAELLI e BATTISTELLA, 2017), sendo que apenas 20% dos pacientes com bruxismo estão cientes da sua

condição (KIM, PARK e PARK, 2010). Injeções de toxina botulínica são efetivas para o controle do bruxismo, por diminuir a amplitude da atividade eletromiográfica dos músculos injetados e reduzir a intensidade da contração (SHIM et al., 2014). Provavelmente pelo seu efeito através de uma diminuição na atividade muscular em vez da ação no sistema nervoso central (LEE et al., 2010).

Segundo o estudo de Tartaro et al. (2008) 60% dos pacientes apresentados para tratamento da hipertrofia do masseter com a aplicação da toxina botulínica no músculo masseter obtiveram controle das atividades parafuncionais. Já no estudo de Liew e Dart (2008) 100% dos pacientes que foram tratados para o contorno facial, além do benefício estético, apresentaram melhora significativa do bruxismo. Assim como o trabalho de Klein et al. (2014) que teve todos os pacientes após o tratamento da HMM com redução dos eventos de bruxismo, o que permaneceu em 7 dos 8 pacientes por mais de 3 meses, apenas 1 paciente relatou recorrência e com 24 semanas, apenas 1 paciente ainda apresentava melhora do bruxismo.

Para Redaelli e Battistella (2017) a toxina botulínica A pode ser considerada de segurança e eficácia para o contorno da face inferior, hipertrofia do masseter e para o tratamento parafuncional. Porém deve se adequar a dose, de acordo com cada indicação e para cada tipo de paciente. Além disso, em muitos pacientes com o hábito de apertar e ranger os dentes a hipertrofia do músculo masseter ocorre mais frequentemente e exige que o tratamento seja repetido mais vezes (KIM, PARK e PARK, 2010).

Lee et al. (2010) realizaram um ensaio clínico randomizado em doze indivíduos que relataram bruxismo noturno. Seis tiveram aplicação de toxina botulínica em ambos os masseteres e seis com solução salina. A atividade eletromiográfica noturna foi registrada no ambiente de sono natural do paciente nos músculos masseter e temporal antes da injeção, e 4, 8 e 12 semanas após a injeção e, em seguida, usado para calcular os eventos de bruxismo. Os eventos de bruxismo no músculo masseter diminuíram significativamente no grupo de injeção de toxina botulínica. No músculo temporal, os eventos de bruxismo não diferiram entre os grupos ou entre os períodos. Os sintomas subjetivos de bruxismo diminuíram em ambos os grupos após a injeção.

Guarda-Nardini et al. (2008) observaram a eficácia da toxina botulínica para tratar sintomas de dor miofascial e reduzir a hiperatividade muscular em bruxistas. Vinte pacientes (dez homens, dez mulheres, faixa etária de 25 a 45 anos) com

diagnóstico clínico do bruxismo e a dor miofascial dos músculos mastigatórios foram inscritos em um estudo duplo-cego, controlado placebo, ensaio clínico randomizado, com um grupo de tratamento (dez indivíduos tratados com injeções de toxina botulínica) e um grupo controle (dez sujeitos tratados com injeções de solução salina placebo). Um número de parâmetros clínicos objetivos e subjetivos (dor em repouso e durante a mastigação; eficiência mastigatória; máxima abertura bucal não assistida e assistida, movimentos protrusivos e laterotróficos; limitação funcional durante os movimentos habituais da mandíbula; eficácia subjetiva do tratamento; tolerância do tratamento) foram avaliados no momento do tratamento e em uma semana, um mês e seis meses de acompanhamento. A análise descritiva mostrou que as melhorias em ambos os objetivos (amplitude dos movimentos mandibulares) e subjetiva (dor em repouso; dor durante a mastigação), as variáveis de desfecho clínico foram maiores nos pacientes tratados com Botox.

3.5.2 DOR FACIAL

Segundo Chikhani e Dichamp (2003) as injeções intramusculares de toxina botulínica permitem restabelecer o equilíbrio entre o fechamento e a abertura dos músculos, alívio da dor e o tratamento da hipertrofia massetérica com melhora do contorno da face.

Não está claro precisamente como a toxina botulínica funciona para diminuir a dor. Existem pelo menos 5 mecanismos putativos através dos quais a pode alterar a sensação de dor. Alterações nos níveis de sensibilizadores de nociceptores musculares, diminuição da atividade dos neurônios motores γ , alterações nos níveis de acetilcolina nas sinapses autonômicas, alterações neuroplásticas no sistema nervoso central e possíveis alterações nos níveis de neurotransmissores não-acetilcolina. Os mecanismos pelos quais a TBA age para diminuir a dor podem ser exclusivos do indivíduo ou da síndrome da dor, em que qualquer combinação dos 5 mecanismos putativos funciona para produzir analgesia (BENTSIANOV, FRANCIS e BLITZER, 2004).

Chechetto et al. (2015) acompanharam a eficiência do tratamento da dor orofacial originada pela hipertrofia dos músculos masseter e temporal em pacientes selecionados que foram submetidos a aplicação com toxina botulínica do tipo A em músculos masseter e temporal na seguinte quantidade: 30 unidades de cada lado em cada músculo masseter e 20 unidades em cada temporal de cada lado,

subdivididos em dois pontos de 10 unidades cada. Após 30 dias, uma nova avaliação foi realizada com o mesmo questionário, e uma melhora significativa da intensidade da dor foi relatada pelos pacientes em 100% dos casos avaliados.

Wayli (2017) através de um ensaio clínico randomizado recrutaram cinquenta pacientes com bruxismo, dos quais vinte e cinco foram injetados com toxina botulínica em ambos os masseteres, e vinte e cinco foram tratados com métodos tradicionais de tratamento do bruxismo. Os pacientes foram avaliados na 3ª semana, 2º e 6º mês e um ano após a injeção e então usados para calcular os eventos do bruxismo. Os sintomas do bruxismo foram investigados usando questionários. O escore médio de dor devido a eventos de bruxismo no músculo masseter diminuiu significativamente no grupo A de injeção de toxina botulínica.

Entretanto, a eficácia da TBA para o tratamento de dores musculares mastigatórias ainda não foi estabelecida. Com base na avaliação de ensaios clínicos randomizados, o corpo da literatura é equivocado. Em contraste, a revisão de investigações de série de casos sugere beneficência terapêutica da TBA no manejo da dor. No entanto, há evidências limitadas sobre a caracterização dos participantes que se beneficiariam dessa modalidade terapêutica (KHAWAJA et al., 2017)

4. DISCUSSÃO

A largura da face inferior é determinada pelo osso mandibular e tecidos moles tais como pele, tecido subcutâneo e músculo masseter. As principais causas de uma ampla face inferior (face quadrada) são o ângulo mandibular proeminente e a hipertrofia do músculo masseter (LEE et al., 2007; KLEIN et al., 2014), caracterizada pelo alargamento desse músculo (KIM, PARK e PARK, 2010) associado a esporões ósseos no ângulo da mandíbula, causados por irritação periosteal e nova deposição óssea, respondendo ao aumento de forças exercidas pelos feixes musculares. Apesar disso, esse achado se apresenta em 20% das pessoas normais e não pode ser considerado um auxílio diagnóstico (SANNOMYA et al., 2006).

Para o diagnóstico e plano de tratamento os exames complementares são importantes, segundo Sannomya et al. (2006) a tomografia computadorizada é indispensável no caso da hipertrofia do masseter devido à sua alta qualidade em imagens de estruturas ósseas, o que não é possível com a ressonância magnética porque o osso cortical não produz sinal significativo, ainda assim, a IRM facilita o diagnóstico porque mostra sinais da estrutura muscular mais intensos, tornando mais fácil comparar os lados afetados e não afetados. Por isso, Guruprasad et al. (2011) considera ambos os métodos essenciais. Enquanto, Park et al. (2017) destaca que a realização repetida de TC aumentará a exposição do paciente à radiação ionizante, já a ressonância magnética não tem esse problema, mas é uma alternativa cara e difícil de adquirir imagens subdivididas, dificultando a aquisição de valores exatos e considera a ultrassonografia favorável, pois é rápida, fácil e inofensiva, o que se confirmou nos estudos de Kim, Park e Park (2010) e Gabrovska e Dimitrova (2017).

A Hipertrofia do músculo masseter segundo Júnior, Carvalho e Pereira (2009) e Bravo et al. (2016) não apresenta predileção por sexo. Porém, Júnior, Carvalho e Pereira (2009) considera ainda que uma maior prevalência em mulheres jovens aponta para a possibilidade de um componente hormonal associado. Entretanto, esses autores concordam que essa condição é mais comum em pessoas com idades entre os 20 e os 40 anos, pouco encontrada em idosos, (CERQUEIRA et al., 2007; JÚNIOR, CARVALHO e PEREIRA, 2009; BRAVO et al., 2016) e frequente entre asiáticos e menos em caucasianos (WU, 2010), apesar de muitos pacientes de origem não asiática compartilharem a forma arredondada ou quadrada considerada

desagradável e buscar atingir um formato de rosto mais estético (LIEW e DART, 2008).

Para conseguir uma linha de contorno fina e suave da face inferior, o tratamento convencional se concentrou em duas abordagens: ressecção cirúrgica do músculo masseter ou osteotomia modelar do quadrilátero mandibular (TARTARO et al., 2008; LIEW e DART, 2008; AL-MUHARRAQI et al., 2009; FEDOROWICZ, VAN ZUUREN e SCHOONES, 2013). Porém, o procedimento muitas vezes é de risco, especialmente com parte do músculo masseter ressecado e, em alguns casos, difícil se o ângulo do nervo mandibular se projeta posteriormente, além da ameaça de lesão do nervo facial e complicações pós-operatórias associadas como sangramento, inchaço, hematoma e trismo (YU, CHEN e CHEN, 2007; HU et al., 2010; BRAVO et al., 2016) há o perigo da fratura do ramo mandibular devido a divisões desfavoráveis do osso durante a osteotomia o que exige uma incisão aberta para fixar a fratura e pode gerar uma cicatriz visível e indesejada. No entanto, com profissional experiente, os resultados podem ser muito agradáveis e estáveis, embora haja alguns relatos de que, com o tempo, o esporão ósseo pode recorrer e a largura da mandíbula aumentar (WU, 2010).

A toxina botulínica A surgiu como alternativa a opção cirúrgica, altamente eficaz e de baixo custo, para reduzir a largura e forma da face inferior e maxilar (BRAVO et al., 2016; REDAELLI e BATTISTELLA, 2017), de acordo com o trabalho de Wu (2010) a mudança na forma facial com a TBA foi maior do que com a osteotomia do ângulo mandibular isolada. Isso porque, o autor acredita na possibilidade da diminuição da influência muscular sobre os ossos, que se remodelam e estreitam ainda mais a face (WU, 2010). O que contraria Chang et al. (2011) que menciona que pacientes que apresentam tanto HMM quanto projeção óssea, provavelmente exigem um procedimento muscular e ósseo combinado com a toxina botulínica, pois seu estudo não confirma a remodelação óssea após a aplicação da mesma.

Para Park et al. (2017) a injeção de toxina botulínica apenas altera a espessura do músculo e não afeta a espessura subcutânea da superfície da pele ao músculo masseter. À medida que Bayet, Chikhani e Ejeil (2018) declara que os benefícios da TBA ainda não foram apoiados por evidências científicas nos casos de hipertrofia do masseter. Contudo, diversos estudos comprovam a satisfação dos pacientes devido a eficácia da toxina na redução do volume do músculo masseter e

consequente do contorno facial (PARK, AHN e JUNG, 2003; KIM et al., 2005; LEE et al., 2007; YU, CHEN e CHEN, 2007; SHIM et al., 2010; KIM, PARK e PARK, 2010; AYDIL et al., 2012).

A toxina botulínica reduz o músculo pela paralisia nervosa e leva a atrofia por desuso, em desuso o músculo então reduz gradualmente (KIM, PARK e PARK, 2010). No entanto, clinicamente, a mudança no contorno da face como resultado da atrofia do músculo masseter é mais importante que a diminuição na espessura do músculo em si (LEE et al., 2007). Pois, na medida que o efeito da toxina se esvai, pode ocorrer uma “recuperação equilibrada”, (BHATTACHARJEE, SINGH e BHATTACHARJEE, 2015), a função é recuperada, mas a redução no volume muscular permanece, mantém a estética (KIM et al., 2005; KIM, PARK e PARK, 2010) e os efeitos que começam a ser percebidos após duas semanas da aplicação e as mudanças no afinamento da face que se tornam mais evidentes em três meses, com duração média de nove meses, segundo Choe et al. (2005) e Bravo et al. (2016) de 4 a 6 meses após a injeção para Kim, Park e Park (2010) e Shim et al. (2010) podem ter um efeito prolongado, que se confirma em alguns estudos (KIM, PARK e PARK, 2010; AYDIL et al., 2012; BHATTACHARJEE, SINGH e BHATTACHARJEE, 2015). Esse efeito sustentado é aumentado com injeções repetidas de TBA (KIM, PARK e PARK, 2010) e a frequência do tratamento de duas a quatro vezes por ano é recomendado para manter o efeito (WU, 2010), já que doses sucessivas em intervalos regulares permitem doses menores nas aplicações subsequentes (BRAVO et al., 2016).

É possível modular a quantidade de injeção de toxina botulínica, considerando as diferentes necessidades de cada paciente (REDAELLI e BATTISTELLA, 2017). No que diz respeito ao método de injeção, a eficácia da toxina é determinada pela diluição e dose injetada. O efeito de uma injeção é diferente entre o local da injeção e todo o músculo, o que consequentemente resulta em uma diferença considerável na taxa de diminuição na espessura muscular (CHOE et al. 2005). A menor redução da espessura muscular é encontrada no local mais distante do ponto de injeção (KIM et al., 2007). A espessura do músculo masseter varia consideravelmente dependendo das regiões de medição e entre os indivíduos, e é preciso um esforço considerável para medir a espessura da mesma região repetidamente durante um longo período de tempo (CHOE et al. 2005). Xie et al. (2014) determinou a dosagem da injeção pela espessura do masseter, a

espessura inferior a 10 mm tem uma dose de injeção de 20 a 25 unidades por masseter, espessura entre 10 e 13,9 mm, dosagem de 25 a 30 unidades e espessura maior que 14 mm apresenta hipertrofia acentuada com uma dosagem de 30 a 40 unidades. Porém, ainda não é consensual na literatura as doses, que podem variar, e conforme Bravo et al. (2016) doses médias de 20U por hemiface são relatadas como suficientes, o que discorda de Choe et al. (2005) que alega que a dose deve ser superior a 20U e Kim et al. (2007) não encontrou diferença significativa entre as injeções de 25U e 35U. É essencial que as injeções de toxina botulínica do tipo A alcancem os resultados desejados com o mínimo de dose sem qualquer desconforto funcional (PARK, AHN e JUNG, 2003; CHOE et al. 2005).

A mesma dose total de toxina botulínica uniforme em múltiplos locais é mais eficaz do que injetar em um único lugar (PARK, AHN e JUNG, 2003) A maior parte dos artigos sugere a aplicação distribuída em três pontos, dois baixos mais próximos da mandíbula e um superior (KIM, PARK e PARK, 2010; BRAVO et al., 2016). Para o tratamento adequado é importante a avaliação clínica e imaginológica (RODRIGUES et al., 2013) aliado a gravidade da hipertrofia (PARY e PARY, 2011) e o desejo dos pacientes (TARTARO et al., 2008; LIEW e DART, 2008). Além do conhecimento da anatomia e a compreensão das estruturas físicas, se o objetivo é administrar uma injeção efetiva de toxina botulínica e evitar uma expressão facial iatrogênica. Investigações foram realizadas com o objetivo de analisar marcos anatômicos para definir técnicas de injeção segura e evitar efeitos colaterais (REDAELLI e BATTISTELLA, 2017).

A aplicação pode gerar proeminência da bochecha (TARTARO et al., 2008; LIEW e DART, 2008) e a dose total de injeção deve ser reduzida para alcançar a satisfação nesses casos (CHOE et al., 2005). A injeção em um único local, muitas vezes causa abaulamento em locais diferentes do local da injeção durante a mastigação. Em tais casos, esse abaulamento muscular geralmente desaparece com uma nova aplicação de 5 U na porção protuberante, para evitar o ideal são injeções superficiais e profundas (PARK, AHN e JUNG, 2003; BRAVO et al., 2016; LEE et al., 2016; PENG E PENG, 2018). Para Wu (2010) a diminuição do tamanho da parótida com TBA é necessária quando há a redução do masseter e persiste um abaulamento nas proximidades do ângulo mandibular.

O estudo de Shim et al. (2010) não apresentou efeitos colaterais, já no caso de Choe et al. (2005) foram encontrados efeitos colaterais temporários, como edema

local, equimose, dor no local da injeção, dores de cabeça e, algumas vezes, boca seca (CHOE et al., 2005). No estudo de Liew e Dart (2008) houveram queixas de alterações da expressão facial, que durou 2 meses e fraqueza transitória na mastigação que durou de 2 a 3 semanas, assim como no trabalho de Klein et al. (2014). Nas pesquisas de Kim et al. (2005) e Yu, Chen e Chen (2007) descreveram apenas a presença do enfraquecimento da força muscular e Park, Ahn e Jung (2003) evidenciaram dificuldades mastigatórias, distúrbios da fala e dores musculares nos locais de injeção, mas esses efeitos colaterais foram transitórios, localizados e que não influenciaram o dia a dia do paciente em relação aos benefícios (CHOE et al., 2005) e não impediram os pacientes de repetir o tratamento (KLEIN et al., 2014).

Além dos benefícios estéticos, alguns estudos citam o alívio funcional do bruxismo ou apertar dos dentes (LIEW e DART, 2008; KLEIN et al., 2014 REDAELLI e BATTISTELLA, 2017; BAYET, CHIKHANI e EJEIL, 2018) devido a diminuição na atividade muscular, em vez da ação no sistema nervoso central (LEE et al., 2010) e melhora da dor (CHIKHANI e DICHAMP, 2003; CHECHETTO et al., 2015; WAYLI, 2017) apesar de não estar claro esse mecanismo (BENTSIANOV, FRANCIS e BLITZER, 2004).

O trabalho enfatiza os benefícios que a aplicação da toxina botulínica no músculo masseter hipertrófico gera no contorno facial do terço inferior e ressalta esse método como uma alternativa segura, eficaz, com poucos efeitos colaterais e contraindicações. Recomenda ainda, a realização de mais ensaios clínicos randomizados e controlados para elucidar algumas relações controversas na literatura como dose, efeito, duração do tratamento, aplicação, entre outras.

5. CONCLUSÃO

- A toxina botulínica tipo A no músculo masseter é uma estratégia segura eficaz, simples, rápida e barata para alcançar o contorno ideal da face inferior;
- Os resultados são duradouros, com altas taxas de satisfação do paciente;
- Os profissionais precisam cuidadosamente considerar, não apenas seus benefícios, mas também a possibilidade de efeitos colaterais;
- A avaliação clínica e os exames complementares são de grande importância para o correto planejamento e tratamento, além de considerar o desejo dos pacientes.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ACOSTA, R. T. et al. Uso da toxina botulínica como meio terapêutico para tratamento de assimetria facial causada por hipertrofia do músculo masséter. **UNINGÁ Review**, v. 21, n. 1, 2015.
2. AL-MUHARRAQI, M. A. et al. Botulinum toxin for masseter hypertrophy. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 1, p. 1-12, 2009.
3. AL-WAYLI, H. Treatment of chronic pain associated with nocturnal bruxism with botulinum toxin. A prospective and randomized clinical study. **Journal of clinical and experimental dentistry**, v. 9, n. 1, p. e112, 2017.
4. AOKI, K. R. Botulinum toxin: a successful therapeutic protein. **Current Medicinal Chemistry**, v. 11, n. 23, p. 3085-3092, 2004.
5. AYDIL, B. et al. Masseter kas hipertrofisinde botulinum toksin tip A uygulaması: Uzun dönem etkiler ve kalıcı iyileşme. **Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg**, v. 22, n. 5, p. 249-253, 2012.
6. BAYET, K.; CHIKHANI, L.; EJEIL, A.L. Therapeutic uses and efficacy of botulinum toxin in orofacial medicine. **Journal of Oral Medicine and Oral Surgery**, v. 24, n. 1, p. 11-21, 2018.
7. BENTSIANOV, B.; FRANCIS, A.; BLITZER, A. Botulinum toxin treatment of temporomandibular disorders, masseteric hypertrophy, and cosmetic masseter reduction. **Operative Techniques in Otolaryngology-Head and Neck Surgery**, v. 15, n. 2, p. 110-113, 2004.
8. BHATTACHARJEE, K.; SINGH. M.; BHATTACHARJEE, H. Extended effect after a single dose of type A botulinum toxin for asymmetric masseter muscle hypertrophy. **Indian J Plast Surg: official publication of the Association of Plastic Surgeons of India**, v. 48, n. 2, p. 196, 2015.
9. BRATZ, P. D. E.; MALLET, E. K. V. Toxina Botulínica Tipo A: abordagens em saúde. **Revista Saúde Integrada**, v. 8, n. 15-16, 2016.
10. BRAVO, B. S. F. et al. Afinamento do terço inferior da face com uso de toxina botulínica no músculo masseter. **Surg. cosmet. dermatol. (Impr.)**, v. 8, n. 1, p. 55-60, 2016.

11. CHANG, C. S. et al. Mandible changes evaluated by computed tomography following botulinum toxin A injections in square-faced patients. **Aesthetic plastic surgery**, v. 35, n. 4, p. 452-455, 2011.
12. CHECHETTO, A. L.L. et al. Avaliação dos benefícios do tratamento da dor orofacial causada pela hipertrofia dos músculos masseter e temporal com o uso da toxina botulínica. **REVISTA UNINGÁ REVIEW**, v. 24, n. 3, 2018.
13. CHIKHANI, L.; DICHAMP, J. Bruxisme, syndrome algodysfonctionnel des articulations temporo-mandibulaires et toxine botulique. In: **Annales de réadaptation et de médecine physique**. Elsevier Masson, 2003. p. 333-337.
14. CHOE, S. W. et al. Effects of botulinum toxin type A on contouring of the lower face. **Dermatologic Surgery**, v. 31, n. 5, p. 502-508, 2005.
15. DAVANTEL, H. T. et al. Tratamento de assimetria facial causada por hipertrofia do músculo masseter com o uso de toxina botulínica tipo a relato de caso clínico. **Revista Uningá Review**, v. 25, n. 2, p.41-43, 2018.
16. DICKERSON, T. J.; JANDA, K. D. The use of small molecules to investigate molecular mechanisms and therapeutic targets for treatment of botulinum neurotoxin A intoxication. **ACS chemical biology**, v. 1, n. 6, p. 359-369, 2006.
17. DIMOVA-GABROVSKA, M.; DIMITROVA, D. Ultrasound diagnostic of musculus masseter. **Journal of IMAB–Annual Proceeding Scientific Papers**, v. 23, n. 2, p. 1611-1615, 2017.
18. DORIZAS, A.; KRUEGER, N.; SADICK, N. S. Aesthetic uses of the botulinum toxin. **Dermatologic Clinics**, v. 32, n. 1, p. 23-36, 2014.
19. FEDOROWICZ, Z.; VAN ZUUREN, E. J.; SCHOONES, J. Botulinum toxin for masseter hypertrophy. **The Cochrane Library**, p. 1-17, 2013.
20. GART, M. S.; GUTOWSKI, K. A. Overview of botulinum toxins for aesthetic uses. **Clinics in Plastic Surgery**, v. 43, n. 3, p. 459-471, 2016.
21. GOODMAN, G.J. The Masseters and Their Treatment with Botulinum Toxin. In: Carruthers A, CarruthersJ, editors. Botulinum Toxin. New York: Elsevier; 2013. p. 135-41.
22. GUARDA-NARDINI, L. et al. Efficacy of botulinum toxin in treating myofascial pain in bruxers: a controlled placebo pilot study. **CRANIO®**, v. 26, n. 2, p. 126-135, 2008.
23. GURUPRASAD, R. et al. Masseter and medial pterygoid muscle hypertrophy. **BMJ case reports**, v. 2011, p. bcr0720114557, 2011.

24. HU, K. S. et al. Topography of the masseter muscle in relation to treatment with botulinum toxin type A. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics**, v. 110, n. 2, p. 167-171, 2010.
25. HUANG, W.; FOSTER, J. A.; ROGACHEFSKY, A. S. Pharmacology of botulinum toxin. **Journal of the American academy of dermatology**, v. 43, n. 2, p. 249-259, 2000.
26. JASPERS, G. W. C.; PIJPE, J.; JANSMA, J. The use of botulinum toxin type A in cosmetic facial procedures. **International Journal of Oral and Maxillofacial surgery**, v. 40, n. 2, p. 127-133, 2011.
27. JÚNIOR, A. J. A. P.; CARVALHO, P. A. G.; PEREIRA, F. L. Tratamento da hipertrofia muscular mastigatória com toxina botulínica tipo A: revisão de literatura. **HU Revista**, v. 35, n. 4, p. 315-319, 2010.
28. KAYA, B. et al. The topographic anatomy of the masseteric nerve: A cadaveric study with an emphasis on the effective zone of botulinum toxin A injection in masseter. **Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery**, v. 67, n. 12, p. 1663-1668, 2014.
29. KEBEDE, B.; MEGERSA, S. Idiopathic masseter muscle hypertrophy. **Ethiopian Journal of Health Sciences**, v. 21, n. 3, 2011.
30. KHAWAJA, S. N. et al. Botulinum Toxin Type a for the Management of Masticatory Muscle Pain in Temporomandibular Disorders: A Systematic Review. **J Dent Health Oral Disord Ther**, v. 7, n. 6, p. 00266, 2017.
31. KIM, J.H. et al. Effects of two different units of botulinum toxin type a evaluated by computed tomography and electromyographic measurements of human masseter muscle. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 119, n. 2, p. 711-717, 2007.
32. KIM, N.H. et al. The use of botulinum toxin type A in aesthetic mandibular contouring. **Plastic and reconstructive surgery**, v. 115, n. 3, p. 919-930, 2005.
33. KIM, N.H.; PARK, R.H.; PARK, J.B. Botulinum toxin type A for the treatment of hypertrophy of the masseter muscle. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 125, n. 6, p. 1693-1705, 2010.
34. KLEIN, F. H. M. et al. Lower facial remodeling with botulinum toxin type A for the treatment of masseter hypertrophy. **Anais brasileiros de dermatologia**, v. 89, n. 6, p. 878-884, 2014.

35. LEE, C. J. et al. Electrophysiologic change and facial contour following botulinum toxin A injection in square faces. **Plastic and reconstructive surgery**, v. 120, n. 3, p. 769-778, 2007.
36. LEE, H.J. et al. The anatomical basis of paradoxical masseteric bulging after botulinum neurotoxin type A injection. **Toxins**, v. 9, n. 1, p. 14, 2016.
37. LEE, S. H. et al. Abobotulinum toxin A and onabotulinum toxin A for masseteric hypertrophy: a split-face study in 25 Korean patients. **Journal of Dermatological Treatment**, v. 24, n. 2, p. 133-136, 2013.
38. LEE, S. J. et al. Effect of botulinum toxin injection on nocturnal bruxism: a randomized controlled trial. **American journal of physical medicine & rehabilitation**, v. 89, n. 1, p. 16-23, 2010.
39. LEVY, N. S.; LOWENTHAL, D.T. Application of botulinum toxin to clinical therapy: advances and cautions. **American Journal of Therapeutics**, v. 19, n. 4, p. 281-286, 2012.
40. LIEW, S.; DART, A. Nonsurgical reshaping of the lower face. **Aesthetic surgery journal**, v. 28, n. 3, p. 251-257, 2008.
41. LOBBEZOO, F. et al. Bruxism defined and graded: an international consensus. **Journal of Oral Rehabilitation**, v. 40, n. 1, p. 2-4, Jan. 2013.
42. MANDEL, L.; THARAKAN, M. Treatment of unilateral masseteric hypertrophy with botulinum toxin: case report. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 57, n. 8, p. 1017-1019, 1999.
43. MATHUR, S. et al. Bilateral masseter muscle hypertrophy-a case report. **Indian Journal of Dentistry**, v. 2, n. 3, p. 104-106, 2011.
44. MILLER, J.; CLARKSON, E. Botulinum Toxin Type A: Review and Its Role in the Dental Office. **Dental Clinics**, v. 60, n. 2, p. 509-521, 2016.
45. MUTHANE, U.; PANIKAR, D. Botulinum toxins: pharmacology and its current therapeutic evidence for use. **Neurology India**, v. 51, n. 4, p. 455, 2003.
46. NIGAM, P. K.; NIGAM, A. Botulinum toxin. **Indian journal of dermatology**, v. 55, n. 1, p. 8, 2010.
47. NO, Y. A. et al. Three-dimensional CT might be a potential evaluation modality in correction of asymmetrical masseter muscle hypertrophy by botulinum toxin injection. **Journal of Cosmetic and Laser Therapy**, v. 18, n. 2, p. 113-115, 2016.
48. OLIVEIRA, D. M. et al. Hipertrofia do masseter: relato de caso. **Rev. Cir. Traumatol. Buco-Maxilo-fac**, v. 4, n. 1, p. 31-38, 2004.

49. PARK, G. et al. Does Botulinum Toxin Injection into Masseter Muscles Affect Subcutaneous Thickness?. **Aesthetic surgery journal**, v. 38, n. 2, p. 192-198, 2017.
50. PARK, M. Y.; AHN, K. Y.; JUNG, D. S. Botulinum toxin type A treatment for contouring of the lower face. **Dermatologic Surgery**, v. 29, n. 5, p. 477-483, 2003.
51. PARY, A.; PARY, K. Masseteric Hypertrophy: Considerations Regarding Treatment Planning Decisions and Introduction of a Novel Surgical Technique. **J Oral Maxillofac Surg**. 2011; 69:944-9.
52. PENG, H. L. P.; PENG, J.H. Complications of botulinum toxin injection for masseter hypertrophy: Incidence rate from 2036 treatments and summary of causes and preventions. **Journal of cosmetic dermatology**, v. 17, n. 1, p. 33-38, 2018.
53. PERETTA, R. et al. Unilateral masseter muscle hypertrophy: morphofunctional analysis of the relapse after treatment with botulinum toxin. **CRANIO®**, v. 27, n. 3, p. 200-210, 2009.
54. QUEZADA-GAON, N. et al. Comparison of clinical marking and ultrasound-guided injection of Botulinum type A toxin into the masseter muscles for treating bruxism and its cosmetic effects. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 15, n. 3, p. 238-244, 2016.
55. REDAELLI, A.; BATTISTELLA, M. Masseter Treatment with Botulinum Toxin A for parafunctions and quadrilateralized patients. **Medical Research Archives**, v. 5, n. 7, 2017.
56. RIEFKOHL, R.; GEORGIADIS, G. S.; GEORGIADIS, N. G. Masseter muscle hypertrophy. **Annals of plastic surgery**, v. 12, n. 6, p. 528-532, 1984.
57. RISPOLI, D. Z. et al. Hipertrofia benigna do músculo masseter. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 74, n. 5, p. 790-93, 2008.
58. RODRIGUES, D. C. et al. Hipertrofia Unilateral do Músculo Masseter: Relato de Caso. **Revista de Cirurgia e Traumatologia Buco-maxilo-facial**, v. 13, n. 4, p. 21-26, 2013.
59. SANNOMYA, E. K.; GONÇALVES, M.; CAVALCANTI, M. P. Masseter muscle hypertrophy: case report. **Brazilian Dental Journal**, v. 17, n. 4, p. 347-350, 2006.
60. SCOTT, A.M.B. Botulinum toxin injection of eye muscle to correct strabismus. **Trans Am Ophthalm Soc**, v. 79, p.734-770, 1981.
61. SHIM, W. H. et al. Effect of Botulinum Toxin Type A Injection on Lower Facial Contouring Evaluated Using a Three-Dimensional Laser Scan. **Dermatologic Surgery**, v. 36, n. 4, p. 2161-2166, 2010.

62. SPOSITO, M. M. M. Toxina botulínica tipo A-propriedades farmacológicas e uso clínico. **Acta Fisiátrica**, v. 11, p. 7- 44, 2004.
63. TAMURA, B.M. Anatomia da face aplicada aos preenchedores e à toxina botulínica-Parte II. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, v. 2, n. 4, p.291-303 2010.
64. TARTARO, G. et al. Lower facial contouring with botulinum toxin type A. **Journal of Craniofacial Surgery**, v. 19, n. 6, p. 1613-1617, 2008.
65. VON LINDERN, J. J. et al. Type A botulinum toxin for the treatment of hypertrophy of the masseter and temporal muscles: an alternative treatment. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 107, n. 2, p. 327-332, 2001.
66. WU, W. T.L. Botox facial slimming/facial sculpting: the role of botulinum toxin-A in the treatment of hypertrophic masseteric muscle and parotid enlargement to narrow the lower facial width. **Facial Plastic Surgery Clinics**, v. 18, n. 1, p. 133-140, 2010.
67. XIE, Y. et al. Classification of masseter hypertrophy for tailored botulinum toxin type A treatment. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 134, n. 2, p. 209e-218e, 2014.
68. YU, C. C.; CHEN, P. K.T.; CHEN, Y.R. Botulinum toxin A for lower facial contouring: a prospective study. **Aesthetic plastic surgery**, v. 31, n. 5, p. 445-451, 2007.