



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA**

MARISTELA CORRÊA DE LIMA

**EFICÁCIA DA PROTEÍNA BOTULÍNICA NO
TRATAMENTO ODONTOLÓGICO**

**BOTULINUM PROTEIN EFFICIENCY IN
DENTAL TREATMENT**

PIRACICABA - SP
2018

MARISTELA CORRÊA DE LIMA

**EFICÁCIA DA PROTEÍNA BOTULÍNICA NO TRATAMENTO
ODONTOLÓGICO**

**BOTULINUM PROTEIN EFFICIENCY IN DENTAL
TREATMENT**

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestra em Biologia Buco-Dental, na Área de Anatomia.

Dissertation presented to the Piracicaba Dental School of the University of Campinas in partial fulfillment of the requirements for the degree of Master in Dental Biology, in Anatomy Area.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Henrique Ferreira Caria.

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA DISSERTAÇÃO APRESENTADA PELA
ALUNA MARISTELA CORRÊA DE LIMA E
ORIENTADA PELO PROF. DR. PAULO HENRIQUE
FERREIRA CARIA.

Piracicaba
2018

Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s): CAPES, 2014/02288-4

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Odontologia de Piracicaba
Marilene Girello - CRB 8/6159

L628e Lima, Maristela Corrêa de, 1992-
Eficácia da proteína botulínica no tratamento odontológico / Maristela Corrêa de Lima. – Piracicaba, SP : [s.n.], 2018.

Orientador: Paulo Henrique Ferreira Caria.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

1. Toxinas botulínicas. 2. Bruxismo. 3. Transtornos da articulação temporomandibular. I. Caria, Paulo Henrique Ferreira, 1972-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Botulinum protein efficiency in dental treatment

Palavras-chave em inglês:

Botulinum toxin

Bruxism

Temporomandibular joint disorders

Área de concentração: Anatomia

Titulação: Mestra em Biologia Buco-Dental

Banca examinadora:

Paulo Henrique Ferreira Caria [Orientador]

Celia Marisa Rizzatti Barbosa

César Alexandre Fabrega Carvalho

Data de defesa: 15-03-2018

Programa de Pós-Graduação: Biologia Buco-Dental



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Faculdade de Odontologia de Piracicaba



A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa de Dissertação de Mestrado, em sessão pública realizada em 15 de Março de 2018, considerou a candidata MARISTELA CORRÊA DE LIMA aprovada.

PROF. DR. PAULO HENRIQUE FERREIRA CARIA

PROF. DR. CÉSAR ALEXANDRE FABREGA CARVALHO

PROF^a. DR^a. CELIA MARISA RIZZATTI BARBOSA

A Ata da defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

Dedico este trabalho

A Deus, o verdadeiro mestre.

Aos meus pais, Maria Izabel e Paulo, exemplos de vida, amor e caráter.

Agradeço especialmente:

A Deus, nosso senhor, pois a Ele devo graças à minha vida, a tudo que tenho, sou e por ter me dado forças e sabedoria de alcançar esse sonho.

À minha mãe, por sempre estar ao meu lado me apoiando, exemplo de força, amor e carinho.

Ao meu pai, meu exemplo de vida, coragem, profissionalismo e amor.

Meus queridos pais, é tudo por vocês e para vocês, sempre!

Aos meus irmãos, irmãs, meus sobrinhos (as), tios (as), primos (as), meus avôs (que sei que olham por mim), enfim, toda minha família.

Minha gratidão especial ao Prof. Dr. Paulo H. F. Cária, meu orientador e amigo, o qual sempre esteve ao meu lado, transmitiu todo seu conhecimento durante essa fase e aprendi a admirar não só como profissional, mas como ser humano.

Aos amigos e professores Dra. Célia Marisa Rizzatti Barbosa e Dr. José Ricardo de Albergaria Barbosa, pela honra da companhia e aprendizado no campo da toxina botulínica, espero que esta parceria continue.

Ao Cristiano, técnico do laboratório de anatomia da FOP, pois sempre me ajudou quando precisei e posso considerar um grande colega.

Agradeço aos professores e colegas da época da minha graduação, por ter a oportunidade de participar de projetos e de ser monitora para os alunos de enfermagem, biologia e outros, dando início ao meu amor pela anatomia humana. Também agradeço a todos os trabalhos os quais passei e que me fizeram enxergar meu amor pela docência.

AGRADEÇO:

À Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP, ao Senhor Reitor Prof. Marcelo Knobel.

À Faculdade de Odontologia de Piracicaba - FOP, ao senhor Diretor Prof. Dr. Guilherme Elias Pessanha Henriques.

Ao programa de pós-graduação em Biologia Buco-Dental, área de Anatomia Humana e à coordenadora Profa. Dra. Maria Beatriz Duarte Gavião.

Ao departamento de morfologia, à chefe do departamento Profa. Dra. Ana Paula de Souza.

A todos os professores da área de Anatomia Humana e funcionários da FOP/UNICAMP.

Aos colegas da pós-graduação da FOP, e também aos novos amigos adquiridos em Piracicaba - SP.

À entidade de fomento à pesquisa CAPES que financiou meu projeto.

A todos os voluntários desta pesquisa, pois através deles foi possível a realização deste trabalho.

A todos que diretamente ou indiretamente estiveram ao meu lado nessa jornada, minha eterna gratidão.

“Nada na vida deve ser temido, somente compreendido.

Agora é hora de compreender mais para temer menos.”

Marie Curie

RESUMO

O presente estudo é um ensaio clínico aleatório randomizado, com um período de acompanhamento de 6 meses. O estudo teve como objetivo avaliar a eficácia da toxina botulínica (BoNT), sendo utilizada no tratamento de dor miofascial e para reduzir a hiperatividade muscular em 40 voluntários (32 mulheres e 8 homens, com faixa etária de 20 à 70 anos) com diagnóstico clínico de disfunção temporomandibular (DTM), bruxismo e apertamento dental. Foram utilizados para análise, parâmetros clínicos objetivos e subjetivos (dor em repouso e durante a mastigação, eficiência de mastigação e eficácia subjetiva do tratamento). Os voluntários foram avaliados antes da aplicação de BoNT e 15, 30, 60, 90 e 180 dias após o tratamento. Na análise da dor ao longo do tempo, indicou diminuição da percepção da dor nas três condições clínicas após 15 dias. Nos casos de bruxismo e apertamento dental a dor miofascial diminuiu de forma significativa, houve aumento somente após seis meses da aplicação. Nos pacientes com DTM houve aumento na dor miofascial após 30 dias. Porém, em nenhuma condição avaliada a percepção de dor voltou ao valor de referência antes da aplicação. Na análise ao longo do tempo utilizando parâmetros subjetivos (dor miofascial em repouso e durante a mastigação, eficiência de mastigação e eficácia subjetiva do tratamento) o teste de Wilcoxon (*alpha* 0,05), indicou maior percepção aos 60 dias e diminuição do efeito nas três condições após 90 dias. O teste de Kaplan-Meier ($p < 0,05$) indicou efeito da BoNT nas três condições clínicas até 180 dias. A BoNT foi eficaz na remissão da dor miofascial para a DTM, bruxismo e apertamento dental; porém, nos casos de bruxismo e apertamento dental a dor diminuiu de forma significativa, retornando apenas aos seis meses.

Palavras-chave: Toxinas Botulínicas, Bruxismo, Transtornos da Articulação Temporomandibular.

ABSTRACT

The present study is an aleatory randomized clinical trial with a six months follow-up period. The aim of this study was to evaluate the botulinum (BoNT) effectiveness, used to treat myopathic pain and to reduce muscle hyperactivity in 40 volunteers (32 women and 8 men with a range age from 20 to 70 years old) with clinical diagnosis of temporomandibular disorder (TMD), bruxism and teeth clenching. Objective and subjective clinical parameters (pain at rest and during chewing, mastication efficiency and subjective effectiveness of treatment) were used for the analysis. The volunteers were evaluated before the BoNT application and 15, 30, 60, 90 and 180 days after treatment. The follow-up analysis of pain indicated a decrease in pain perception in the three clinical conditions after 15 days. In bruxism and teeth clenching cases the myofascial pain decreased significantly, there was increase only the 6 months of application. In patients with TMD there was an increase in myofascial pain after 30 days. However, in none evaluated condition the pain perception returned to the reference value before the application. In the follow-up analysis of the subjective parameters (myofascial pain at rest and during chewing, chewing efficiency and subjective effectiveness of treatment) the Wilcoxon test (*alpha* 0.05) indicated a higher perception at 60 days and an effect decrease in the three conditions after 90 days. The Kaplan-Meier test ($p < 0.05$) indicated the BoNT effect in the three clinical conditions up to 180 days. BoNT was effective in the remission of myofascial pain for TMD, bruxism and teeth clenching, however in bruxism and teeth clenching cases the pain decreased significantly, returning only the six months.

Keywords: Botulinum toxin, Bruxism, Temporomandibular Joint Disorders.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
 2. ARTIGO	
EFFECTIVENESS OF BOTULINUM TOXIN - AS A TREATMENT OF BRUXISM, TMD AND TEETH CLENCHING	14
 3. CONCLUSÃO	25
 REFERÊNCIAS	26
 ANEXOS	
ANEXO 1: Questionários I e II.....	31
ANEXO 2: TCLE.....	35
ANEXO 3: Certificado CEP – FOP/UNICAMP	37
ANEXO 4: Submissão do artigo	38

1. INTRODUÇÃO

A toxina botulínica é uma neurotoxina produzida pela bactéria anaeróbia chamada *Clostridium botulinum*, que impede a contração muscular⁹.

A toxina botulínica do tipo A (BoNTA) é industrializada e pode ser utilizada em tratamentos estéticos e funcionais, como para as condições clínicas de disfunção da articulação temporomandibular (DTM), bruxismo, apertamento dental, distonia oro-mandibular, espasmo mandibular, hipertrofia do músculo masseter, sialorréia, entre outros²⁵. Seu efeito é reversível e minimamente invasivo em comparação a alternativas cirúrgicas¹².

O bruxismo é caracterizado pela atividade muscular repetitiva, como o ranger dos dentes, associado ou não ao apertamento ou moagem dos dentes⁸. Cerca de 8% a 12% da população adulta apresenta bruxismo, sem diferença de gênero²³.

Já a DTM, apresenta diversos sinais e sintomas que indicam distúrbios ligados a articulação temporomandibular (ATM) e aos músculos da mastigação, tais como a dor na ATM, dor muscular, alteração do movimento mandibular e ruídos articulares⁴.

Existem diferentes tratamentos conservadores para o bruxismo e DTM, como terapia comportamental, aparelhos orais e medicamentos⁴. No entanto, segundo o estudo de Shim *et al.* (2014), o tratamento com BoNTA tem se tornado uma opção eficaz para condições clínicas, como as descritas acima, devido a diminuição da atividade muscular nos músculos masseteres e temporais, consequentemente proporcionando redução da dor e do desconforto³².

A injeção da BoNTA no músculo, inibe a liberação de acetilcolina na junção-neuromuscular impedindo sua contração⁹. Seu efeito pode durar de três a seis meses, período que ocorre a formação de brotos axonais para formar novas sinapses e novos receptores de acetilcolina. De forma lenta e progressiva o músculo retorna à sua função plena²¹.

A ação não é imediata, seu efeito tem início em dois dias após sua aplicação. O efeito dura por alguns meses, dependendo da função e da força dos músculos envolvidos no tratamento e da dose aplicada. O tempo de ação pode ser influenciado de acordo com cada paciente, com o tipo muscular e com a dose utilizada¹³.

O acompanhamento do paciente é importante para evitar o “efeito vacina”, que pode ocorrer quando o paciente solicita nova aplicação da toxina, devido ao bom resultado, não esperando o tempo necessário para que ocorra a total inatividade do efeito da primeira aplicação. O risco de desenvolver imunoresistência em longo prazo é relatado de 1% a 3% dos

casos²⁷. Há necessidade de novos estudos sobre este tema para compreender a duração e os efeitos associados a injeções repetidas¹⁰.

Em um estudo realizado em 2014, Nayyar *et al.* avaliaram o efeito da BoNTA e seus efeitos adversos, e destacam a importância de estudos que considerem o local e a dosagem, e o período de ação da BoNTA, especialmente com o relato do paciente, pois os estudos indicam diferentes graus de satisfação dos pacientes.

Este ensaio clínico aleatório randomizado e longitudinal poderá auxiliar os clínicos na compreensão das possíveis alterações no tempo de ação da BoNTA em diferentes condições clínicas e o tempo necessário para uma nova aplicação.

Desse modo, esta pesquisa teve por objetivo avaliar o efeito da BoNTA na remissão da dor nas condições clínicas de DTM, bruxismo e apertamento dental ao longo de seis meses de acompanhamento.

2. ARTICLE

EFFECTIVENESS OF BOTULINUM TOXIN AS A TREATMENT FOR BRUXISM, TMD AND TEETH CLENCHING

Lima, M. C.; Caria, P. H. F.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The botulinum toxin it is efficient in treat craniofacial pain, reducing muscle hyperactivity. Here we go evaluate the efficacy of botulinum toxin type A (BoNTA), used to treat myopathic pain and to reduce muscle hyperactivity. **PURPOSE:** To evaluate the effectiveness of BoNTA in remission of pain in the clinical conditions of TMD, bruxism and teeth clenching, with six months follow-up period. **METHODS:** There were treated 40 volunteers (32 women and 8 men with a range age from 20 to 70 years) with clinical diagnosis of temporomandibular disorder (TMD), bruxism and teeth clenching. Objective and subjective clinical parameters (pain at rest and during chewing, mastication efficiency and subjective effectiveness of treatment) were used for the analysis. The volunteers were evaluated before the BoNTA application and 15, 30, 60, 90 and 180 days after treatment. **RESULTS:** The follow-up analysis of pain indicated a decrease in pain perception in the three clinical conditions after 15 days. In bruxism and teeth clenching cases the myofascial pain decreased significantly, there was increase only the 6 months of application. In TMD patients, there was an increase in myofascial pain after 30 days. However, in none evaluated condition the perception of pain returned to the reference value before the application. In the follow-up analysis of the subjective parameters (myofascial pain at rest and during chewing, chewing efficiency and subjective effectiveness of treatment), the Wilcoxon test (*alpha* 0.05) indicated a higher perception at 60 days, and decreased the effect in the three conditions to the 90 days. The Kaplan-Meier test ($p < 0.05$) indicated the BoNTA effect on the three clinical conditions up to 180 days. BoNTA was effective in the remission of myofascial pain for TMD, bruxism and teeth clenching, however in bruxism and teeth clenching condicions pain decreased significantly, returning only the 6 months.

Keywords: Botulinum toxin, Bruxism, Temporomandibular Joint Disorders.

INTRODUCTION

Botulinum toxin has become an alternative for the treatment of muscular pathologies. Also used in aesthetic procedures, its use in conditions such as temporomandibular joint disorder (TMD), bruxism, teeth clenching, sialorrhea and trigeminal nerve neuralgia has been featured²⁵.

Botulinum toxin is produced by a gram-negative anaerobic bacterium *Clostridium botulinum*. It presents seven types: A to G, with types A and B being the most used. They act mainly on peripheral cholinergic synapses, inhibiting the release of acetylcholine^{1,5,30}.

Compared to other forms of treatment, such as surgical interventions, BoNTA provides clinical ease because it is an intramuscular injection, with minimal discomfort and post-procedure without major complications. Therefore, it is a good option for treatment in patients with resistance to other forms of treatment^{7,15,19}.

Because it promotes a muscle activity reduction, BoNTA is a good option for muscular hyperactivity, such as TMD, bruxism, teeth clenching and masseter muscle hypertrophy¹⁴.

Bruxism, which may be associated with teeth clenching, affects 50-95% of the adult population. It is characterized by reflexive masticatory activation. Several forms of bruxism have been described, and their etiology is multifactorial. The most indicated treatments are behavioral therapy, interocclusal appliances and medications^{2,36}.

TMD has symptoms such as pain, temporomandibular joint (TMJ) discomfort, pain in the masticatory muscles and / or TMJ, as well as deviation of mandibular movements. It has a high prevalence in women and most cases affect middle-aged patients²⁹. In TMD of myogenic origin, BoNTA to be muscle force decrease, reducing symptoms of pain and discomfort³.

Although the BoNTA efficacy in pain remission has been demonstrated in scientific studies, there are questions about its effect over time¹⁸. For this reason, this study evaluated the BoNTA effect on remission of pain in the TMD clinical conditions, bruxism and teeth clenching over 6 months.

METHODS

This aleatory, longitudinal and randomized clinical trial with a 6 months follow-up. Was approved by Committee in Ethics Research (CER) of FOP / UNICAMP, under the number CAAE: 60121116.1.0000.5418.

117 volunteers were screened, although only 40 completed all the periods of the experiment. 15 volunteers with TMD (15 women); 12 volunteers with bruxism (8 women and 4 men) and 13 volunteers with teeth clenching (9 women and 4 men).

The research was performed at the FOP / UNICAMP clinic. To all the volunteers were applied BoNTA - Botulift ®; injections 40U in each masseter muscle and 20U in each temporalis muscles. Volunteers were diagnosed with TMD, bruxism and teeth clenching based on their medical and dental clinical historical. The screening consisted of questions related to pain (intensity, duration, stimuli that initiate pain, factors that decrease pain, location of pain outbreaks). Extra and intraoral exams were performed.

Patients of TMD, the dynamics of TMJ were verified, presence of inflammatory processes, masseter and temporal muscles palpation²⁹.

Patients complaining of bruxism, according to the American Sleep Disorders Association, reports related to tooth-grinding habits, and/or teeth clenching, in the extraoral and intraoral exams the abnormal wear of the teeth, sounds associated with bruxism and muscle discomfort were evaluated².

When necessary, in the three clinical conditions, there were requested additional examinations, such as radiography and magnetic resonance imaging.

All patients received the free and informed consent term (IC). The volunteers who agreed to participate in the study answered the questionnaires with structured questions related to the pain perception based on "Wong-Baker Faces scale" (score 0-10)^{17,28}, and questions regarding the effect perception report, performed through the patients' description of the bite force, alteration felt after the application, before and after treatment comparison, among other reports. The follow-up was started prior to the application, being day 0, after 15 days of application, 30, 60, 90, 180 days concluding the 6 months the BoNTA application.

Volunteers less than 18 years old were excluded from the study, likewise with those who did not have the clinical diagnosis of TMD, bruxism and teeth clenching and those who did not participate in all of the study stages. Data were submitted to the Kruskal-Wallis test to evaluate the sample distribution. Follow-up assessment and the BoNTA effectiveness

perception report in each clinical condition, it was performed by the Wilcoxon test, and in the pain analysis it was used "Wong-Baker Faces scale" (score 0- 10)^{17,28} reference; for the BoNTA effectiveness perception analysis, reported by the patients, the percentage pattern 0% to 100% was used.

In the evaluation of BoNTA effect perception on each clinical condition over time, using the Kaplan-Meier test, based on the percentage reported by patients of 0% to 100%. The tests were run on IBM SPSS Statistics 20 software (IBM SPSS Statistics for Mac, Version 20.0, Armonk, USA, 2011).

The volunteers profile configuration for this study can be seen in Table 1.

Table 1. Number of patients' distribution, genre and age group.

Genre	N	Average – Age	S.D.	MIN. Age	MAX. Age
F	32	46	20,8	22	70
M	8	41	23,7	20	62

RESULTS

Teeth Clenching, Bruxism, TMD - Pain

Indicated pain behavior according to the patient, through the "Wong-Baker Faces Scale" (WBS) / score 0-10^{17,28} in each clinical condition before the BoNTA application being day 0, after 15 days of application, 30, 60, 90 and 180 days - 6 months (Figure 1 - Pain scale chart).

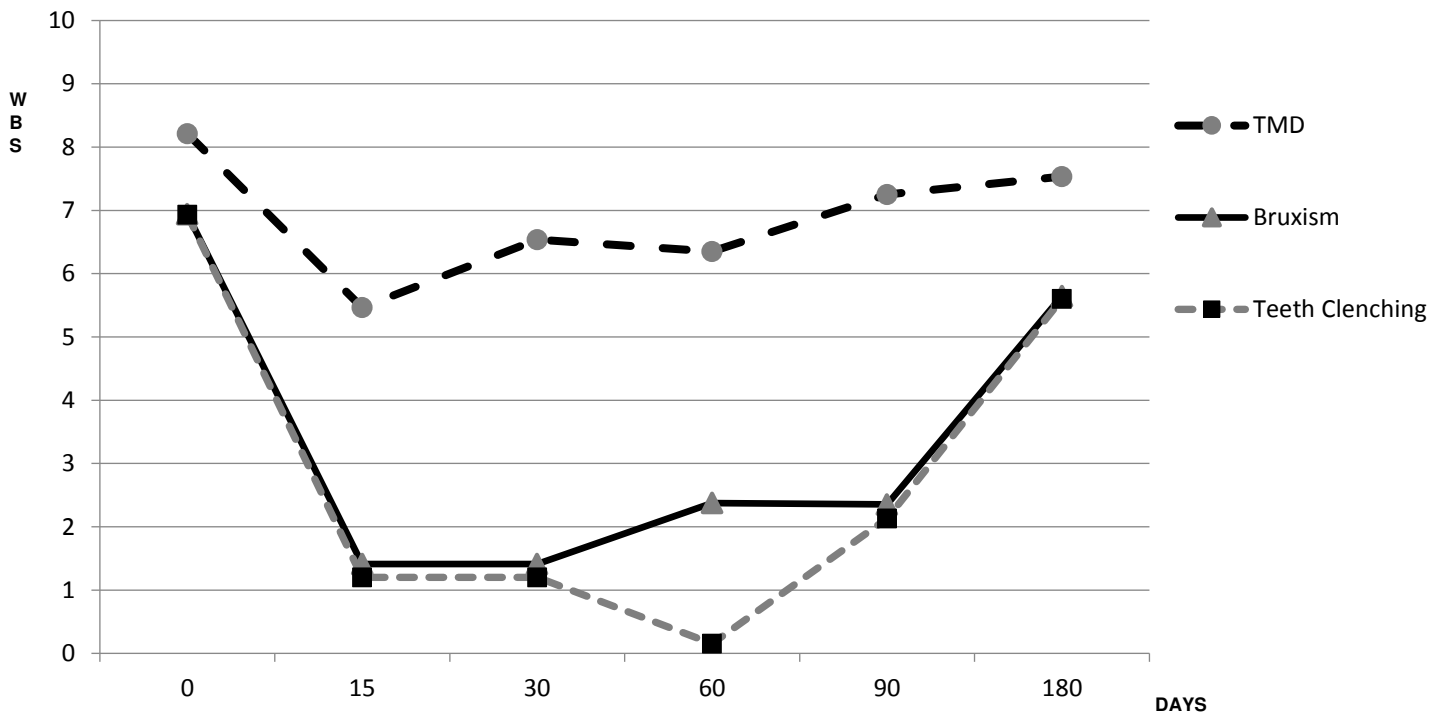


Figure 1. Pain graph analysis in each clinical condition during the follow-up period, based on Wong-Baker Faces scale (WBS / score 0-10), on days 0 before application, 15 days after application, 30, 60, 90, 180 days.

Teeth Clenching, Bruxism, TMD - Pain

Follow-up assessment of pain in each clinical condition through the patients' report by the "Wong-Baker Faces scale"^{17,28}.

In teeth clenching and bruxism, there is difference from the day 0 to days 15, 30, 60 and 90; evaluated BoNTA action and significant pain decrease. At 180 days differs from the others, being the period of increased pain.

Condition of TMD day 0 differs from 15 days, which had onset action of BoNTA and significant pain decrease; at 30, 60, 90 and 180 days there was no difference, the pain increase was evaluated (Table 2).

Table 2. Pain perception over time in each clinical condition, teeth clenching, bruxism, TMD; Wilcoxon test ($p \leq 0.05$).

TIME	Teeth Clenching		Bruxism		TMD	
0	6,93	A	6,94	A	8,21	A
15	1,20	B	1,41	B	5,46	B
30	1,20	B	1,41	B	6,54	AB
60	0,15	B	2,38	B	6,35	AB
90	2,13	B	2,35	B	7,25	AB
180	5,60	A	5,65	A	7,54	AB

Legend: different letters = statistical difference

Teeth Clenching, Bruxism, TMD - Effectiveness perception report

Follow-up assessment of the patients' reports of BoNTA effectiveness perception in each clinical condition, being evaluated by percentage of 0% to 100%.

In Teeth Clenching at 15 days, 30 days, 60 days do not differ; 60 days and 90 days differ from each other; 180 days differs from the others.

In Bruxism differ 15 days, 30 days; 60 days and 90 days do not differ from each other; 90 days and 180 days do not differ; and 180 days differs from the others.

In TMD 15 days differs from 90 days and 180 days, the others do not differ from each other (Table 3).

Table 3. Teeth Clenching, Bruxism and TMD, an evaluation the relationship of effect the BoNTA with the follow-up period by the Wilcoxon test (*Alpha* 0.05).

Time	Teeth Clenching	Bruxism	TMD
15	86,15 AB	68,25 A	35,79 A
30	86,15 AB	68,25 A	23,29 AB
60	98,19 A	55,94 A	21,67 AB
90	63,08 B	52,65 AB	12,58 B
180	16,15 C	13,82 B	9,72 B

Legend: different letters = statistical difference

Through Kaplan-Meier follow-up assessment perception and graph after a BoNTA injections in clinical conditions of TMD (A), Bruxism (B) and Teeth Clenching (C), evaluation by percentage of 0% to 100%. It showed that there was significant difference by the log-rank test $P < 0.05$.

Being that at 15 days after injections of BoNTA the effect was evaluated in 100% in the three clinical conditions; however, with time the effect gradually decreased and at 180 days no clinical condition evaluated the effect of BoNTA at 0%; on the contrary, the effect of BoNTA was reported the 180 days (Figure 2).

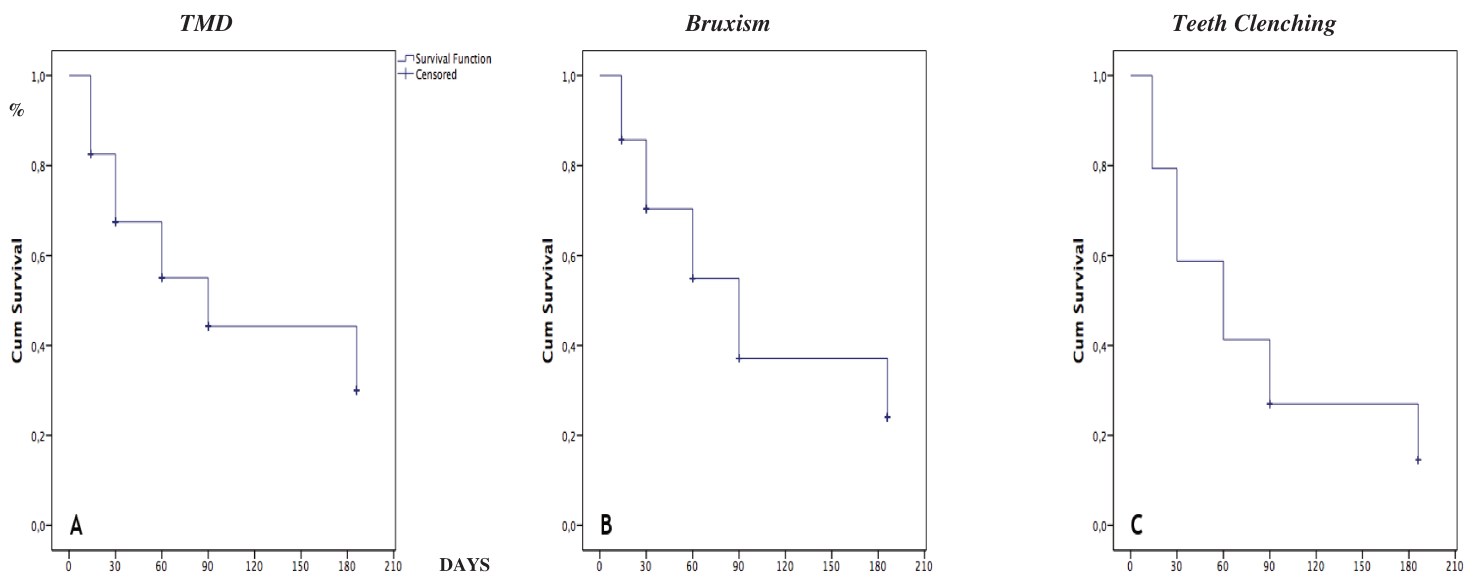


Figure 2. Kaplan-Meier chart for effectiveness analysis over time in TMD (A), Bruxism (B) and Teeth Clenching (C). There was a significant difference by the log-rank test $P < 0.05$.

DISCUSSION

The total of sample was 40 patients, and the prevalence was women with the average age of 46 years. Compared to other studies, it has been shown that the incidence of the treated population corresponds to the one of our study, such as UCA *et al.* (2015) state that bruxism affects children and adults, both equally, in TMD cases, has a low prevalence in children, a higher occurrence in adolescents and adults, and a high prevalence in middle-aged individuals²⁰.

In an epidemiological study, realized in 2015 by Jurkemik *et al.*, with patients from 2010 to 2014 showed that 83.6% of TMD patients were women, the average age of them was 35.8 years and the men was 42.3 years. Therefore, it coincides with the high prevalence of middle-aged women, as also demonstrated in this research.

Regarding the BoNTA injections, we standardized the doses per muscle for a better posterior data analysis, and in the three clinical conditions, 40U were applied in the masseter muscle and 20U in the temporalis muscles.

That dosage it was based on the literature, as in the study by Bogucki and Kownacka (2016) is shown that for an effective treatment of BoNTA for the masticatory system, it should be applied at most 50U in the masseter muscle and 50U in the temporalis muscles. In another study, which focused on the BoNTA from BOTOX® brand, which comes in a 100-unit bottle, the recommended safe dose ranges from 5U to 400U²⁶.

However, it is necessary to know that when applied doses higher than 200U, antibody formation may occur, and at intervals of less or equal to 1 month, as well as in accidental intravenous injections³⁵.

Thus, the correct use of BoNTA with the appropriate dose, appropriate frequency and application accurately, there will be no resistance in the body against the toxin and the treatment will be effective.

Although our research has standardized doses according to muscle, we know that doses may vary, this can occur due to the individual's morphology, complaint and clinical evaluation⁶.

There are reports in the literature, of injections only in the masseter muscle, using an average of 30U to 50U of BoNTA¹¹; and some authors affirm that there is no clear in relation to between the need for injections in both muscles, masseter and temporalis, for a good treatment³¹. Others, however, declare that only by applying in both muscles, masseter and temporalis, the expected result is achieved¹⁴.

Nevertheless, in our research we chose to injections on the both masseter and temporalis muscles to the three clinical conditions for a good BoNTA treatment.

In the pain follow-up analysis, by the Wilcoxon test ($p \leq 0.05$) in each clinical condition, we observed that after 15 days of the BoNTA application there was an expressive reduction of pain for the three cases, for bruxism and clenching patients increased pain only at 6 months. In the TMD condition, there was reduction of pain after 15 days of the BoNTA application, with an increase in pain at 30 days, but the pain remained low when compared to the initial pain.

In literature reports, it's agreed that BoNTA treatment is effective for these three clinical conditions, significantly decreasing pain, as Al-Wayli (2017) in his randomized BoNTA controlled trial for bruxism, monitoring at the 3rd week, 2nd month and 6th month after application, resulting in decreased pain and masseter muscle activity during this period. At Lee *et al.* (2010) randomized controlled study, the treatment was compared in 12 patients with BoNTA and placebo for bruxism, with follow-up at the 4th, 8th and 12th weeks after injections, demonstrating a reduction in the bruxism frequency in patients who received BoNTA. In Pihut *et al.* (2016) study, report that BoNTA brings a decrease in pain intensity and at the origin of complaints for TMD cases.

In patients with TMD, we observed a pain reduction after BoNTA treatment, but there was a pain increase at 30 days. Even so, the pain remains less than the value of the initial pain referred up to six months after the application.

Thus, we can attribute other types of disorders to the TMD pain development, such as Pihut *et al.* (2016) acknowledge that the TMD etiology is unknown, and psychological factors are becoming increasingly important as factors of evolution, especially stress. The authors Slade *et al.* (2015) confirm that psychological stress assists in the TMD development and according to List and Jensen (2017) confirm that its etiology is complex presenting biological and psychosocial risk factors.

Therefore, due to psychological problems in its development, it may have been one of the factors that led to a reduction in the effectiveness time in the pain remission by BoNTA in TMD cases in this study.

Follow-up assessment in each of the three clinical conditions, in the patients' perception of the BoNTA effectiveness after the application, we had the results from the Wilcoxon test ($\alpha 0.05$) based on 0% to 100% percentage. Evaluated that in the teeth clenching there was a peak of the BoNTA action at two months, and at three months the effect decreased in the three clinical conditions.

These results correspond to the literature data, and the maximum BoNTA effect occurs in up to two months, presenting reduction of symptoms and reduction of pain attacks, and at three months the effectiveness decreases^{2,11,21,34,35}.

In the context of BoNTA effectiveness perception, using the Kaplan-Meier test ($p < 0.05$) based on percentage (0% to 100%), we evaluated the BoNTA effectiveness on the three conditions up to the six months of follow-up.

Contrary from other studies such as Morra *et al.* (2016) stated that the BoNTA effectiveness reaching six months is only in some cases, and Gaofeng *et al.* (2010) report that the BoNTA effectiveness lasted for approximately four months in their study, and there is no recognized methodology that identifies patients who will respond well to this treatment. In this study, at the three clinical conditions studied, the BoNTA effectiveness was evaluated of up to the six months of follow-up.

We conclude that the use of BoNTA is effective in the pain remission in TMD cases, bruxism and teeth clenching. Providing significant pain decrease in cases of bruxism and teeth clenching for up to six months. In patients with TMD there was pain remission, however, in a period less than six months. In all three clinical conditions, the BoNTA effectiveness perception was evaluated of up to 180 days.

3. CONCLUSION

- Treatment with BoNTA is effective for the three pathologies analyzed here.
- Provided pain reduction in both, bruxism and teeth clenching cases, for six months.
- In the TMD clinical condition there was pain remission, but in a period less than six months.
- In the three clinical conditions, BoNTA effectiveness perception report was evaluated follow-up period of up to 6 months.

REFERENCES

1. Adekar, S. P.; Segan, A. T.; Chen, C.; Bermudez, R.; Elias, M. D.; Selling, B. H.; Kapadnis, B. P.; Simpson, L. L.; Dessain, S. K. **Enhanced Neutralization Potency of Botulinum Neurotoxin Antibodies Using a Red Blood Cell-Targeting Fusion Protein.** PLoS ONE, Vol. 6, Issue 3. 2011.
2. Al-Wayli, H. **Treatment of chronic pain associated with nocturnal bruxism with botulinum toxin. A prospective and randomized clinical study.** J Clin Exp Dent, vol. 9 (1), e. 112-7. 2017.
3. Archana, M. S. **Toxin yet not toxic: Botulinum toxin in dentistry.** The Saudi Dental Journal, vol. 28, 63–69. 2016.
4. Ataran, R; Bahramian, A; Jamali, Z; Pishahang, V; Barzegani, H. S; Sarbakhsh, P; Yazdani, J. **The Role of Botulinum Toxin A in Treatment of Temporomandibular Joint Disorders: A Review.** Journal of dentistry, 18(3):157-164, 2017.
5. Barbero, P.; Busso, M.; Tinivella, M.; Artusi, C. A.; Mercanti, S.; Cucci, A.; Veltri, A.; Avagnina, P.; Calvo, A.; Chio, A.; Durelli, L.; Clerico, M. **Long-term follow-up of ultrasound-guided botulinum toxin-A injections for sialorrhea in neurological dysphagia..** J Neurol, 262, p. 2662–2667. 2015.
6. Bogucki, Z. A; Kownacka, M. **Clinical Aspects of the Use of Botulinum Toxin Type A in the Treatment of Dysfunction of the Masticatory System.** Adv Clin Exp Med; 25, 3, 569–573; 2016.
7. Bordelon, J. R.; Tang, N.; Elston, D.; Niedt, G.; Strugar, T. L. **Multiple apocrine hidrocystomas successfully treated with botulinum toxin A.** British Journal of Dermatology, 176, p. 488–490, 2016.
8. Castroflorio, T; Deregibus, A; Bargellini, A; Debernardid, C; Manfredini, D. **Detection of sleep bruxism: comparison between anelectromyographic and electrocardiographic portable holterand polysomnography.** Journal of Oral Rehabilitation,v. 41, 163-169, 2014.

9. Dastoor, F. Sarosh; Misch, E. Carl; Wang, Hom-Lay. **Botulinum toxin (BOTOX) to enhance facial macroesthetics: a literature review.** Journal of Oral Implantology, Vol. XXXIII, No. Three, p. 164-171, 2007.
10. Gadhia, K.; Walmsley, A. D. **Facial aesthetics: is botulinum toxin treatment effective and safe? A systematic review of randomised controlled trials.** British Dental Journal, V. 207, E 1-9, 2009.
11. Gaofeng, L.; Jun, T.; Bo, P.; Bosheng, Z.; Qian, Z.; Dongping, L. **Evaluation and selecting indications for the treatment of improving facial morphology by masseteric injection of botulinum toxin type A.** Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery, 63, e. 2026 – 2031. 2010.
12. Govindaraju, P.; Sadand, S.; Venugopal, S.; Ramaiah, S. K.; Mathew, M.; Parashuram, S.C.; Sethuraman, S. **Botulinum toxin-An Innovative Treatment Approach in Dental Practice.** Journal of Young Pharmacists, Vol 8, Issue 1, E1-5, Jan-Mar 2016.
13. Hallett, M. **Explanation of timing of botulinum neurotoxin effects, onset and duration, and clinical ways of influencing them.** Published by Elsevier Ltd.- Toxicon vol. 107, E 64 – 67, 2015.
14. Ivanhoe, C. B.; Lai, J. M.; Francisco, G. E. **Bruxism after brain injury: successful treatment with botulinum toxin- A.** Arch Phys Med Rehabil, 78, e. 1272-3. 1997.
15. Jost, W. H.; Kohl, A. **Botulinum toxin: evidence-based medicine criteria in blepharospasm and hemifacial spasm.** Neurol, 248, e.21–24. 2001.
16. Jurkemik, J; Janickova, M; Malachovsky, I; Rozic, L; Chmurny, M; Statelova, D. **Epidemiological analysis on 3614 patients with temporo-mandibular disorders (TMD) basic statistical aspects.** Acta Medica Martiniana, Vol. 15, Issue 3, P30-35, 2015.
17. Khatri, A; Kalra, N. **A Comparison of Two Pain Scales in the Assessment of Dental Pain in East Delhi Children.** ISRN Dentistry, 1-4, 2012.

18. Kim, H.S.; Yun, P. Y.; Kim, Y. K. **A clinical evaluation of botulinum toxin-A injections in the temporomandibular disorder treatment.** Maxillofacial Plastic and Reconstructive Surgery, vol. 38, 1–5. 2016.
19. Kranz, G.; Paul, A.; Voller, B.; Posch, M.; Windischberger, C.; Auff, E.; Sycha, T. **Long-term efficacy and respective potencies of botulinum toxin A and B: a randomized, double-blind study.** British Journal of Dermatology, 164, e. 176-181. 2011.
20. Larheim, T. A; Abrahamsson, A. K; Kristensen, M; Arvidsson, L. Z. **Temporomandibular joint diagnostics using CBCT.** Dentomaxillofacial Radiology, 44(1), 2015.
21. Lee, S.J.; McCall, W.D. Jr.; Kim, Y.K.; Chung, S.C.; Chung, J.W. **Effect of botulinum toxin injection on nocturnal bruxism: A randomized controlled trial.** American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation, v.89, E 16–23, 2010.
22. List, T; Jensen, R. H. **Temporomandibular disorders: Old ideas and new concepts.** Cephalalgia, 37(7):692-704, 2017.
23. Manfredini, D; Winocur, E; Nardini, G. L; Paesani, D; Lobbezoo, F. **Epidemiology of bruxism in adults. A system-atic review of literature.** J Orofac Pain, v. 27, 99-110, 2013.
24. Morra, M. E.; Elgebaly, A.; Elmaraezy, A.; Khalil, A. M.; Altibi, A. M. A.; Vu, T. L.H.; Mostafa, M. R.; Huy, N. T.; Hirayama, K. **Therapeutic efficacy and safety of Botulinum Toxin A Therapy in Trigeminal Neuralgia: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials.** The Journal of Headache and Pain, 17:63, E.1-9. 2016.
25. Nayyar, P.; Kumar, P.; Nayyar, P. V.; Singh A. **Botox: Broadening the Horizon of Dentistry.** Journal of Clinical and Diagnostic Research, Vol-8(12), E25-29, Dec. 2014.
26. Nevdakh, I. A; Toth, B. A; Daane, S. P. **Botulinum Toxin: BOTOX®.** International Textbook of Aesthetic Surgery. Springer, Berlin, Heidelberg, p. 1073-1081, 2016.

27. Ojo, O. O.; Fernandez, H. H. **Is it time for flexibility in botulinum inter-injection intervals?**. Published by Elsevier Ltd.- Toxicon vol. 107, E 72- 76, 2015.

28. Oliveira, A. M.; Cunha L. M. B.; Fernandes, A. M.; Castro, J. G.; Viegas, R. G. **Uma análise funcional da Wong-Baker Faces Pain Rating Scale: linearidade, discriminabilidade e amplitude.** Revista de Enfermagem Referência, vol. IV (3), p.121-130, 2014.

29. Pihut, M.; Ferendiuk, E.; Szewczk, M.; Kasprzyk, K.; Wiechiewicz, M. **The efficiency of botulinum toxin type A for the treatment of masseter muscle pain in patients with temporomandibular joint dysfunction and tension-type headache.** The Journal of Headache and Pain. E17-29, 2016.

30. Schnider, P.; Moraru, E.; Kittler, H.; Binder, M.; Kranz, G.; Voller, B.; Auff, E. **Treatment of focal hyperhidrosis with botulinum toxin type A: long-term follow-up in 61 patients.** British Journal of Dermatology, 145: 289 - 293. 2001.

31. See, S.J.; Tan, E.K. **Severe amphetamine-induced bruxism: treatment with botulinum toxin.** Acta Neurol Scand, 107: 161–163. 2003.

32. Shim, Y. J; Lee, M. K; Kato, T; Park, H. U; Heo, K; Kim, S. T. **Effects of Botulinum Toxin on Jaw Motor Events during Sleep in Sleep Bruxism Patients: A Polysomnographic Evaluation.** Journal of clinical sleep medicine, 10(3):291-298, 2014.

33. Slade, G. D; Ohrbach, R; Greenspan, J. D; Fillingim, R. B; Bair, E; Sanders, A. E; Dubner, R.; Diatchenko, L; Meloto, C. G; Smith, S; Maixner, W. **Painful Temporomandibular Disorder - Decade of discovery from oppera studies.** Journal of Dental Research, 95(10), 1084–1092, 2016.

34. Song, P. C.; Schwartz, J.; Blitzer, A. **The emerging role of botulinum toxin in the treatment of temporomandibular disorders.** Oral Diseases. 13(3):253–60. 2007.

35. Sposito, M. M. M; Teixeira, S. A. F. **Botulinum Toxin A for bruxism: a systematic review.** Acta Fisiatr; 21(4):201-204; 2014.
36. Syna, D. **Use of Polysomnography and Onabotulinum Toxin Type A (BOTOX®) in the Treatment of Nocturnal (Sleep Related) Bruxism with Associated Craniofacial Pain: A Pilot Trial.** Journal of Sleep Disorders & Therapy; vol. 4; issue 5; 2015.
37. Uca, A. U; Uğuz, F; Kozak, H. H; Gümüş, H; Aksoy, F; Seyithanoğlu, A; Kurt, H. G. **Antidepressant-Induced Sleep Bruxism: Prevalence, Incidence, and Related Factors.** Clin Neuropharmacol, 38(6):227-30, 2015.

ANEXOS

ANEXO I - QUESTIONÁRIO / ENTREVISTA

(Paciente submetido ao tratamento terapêutico com toxina botulínica) – “dia zero”

Nome (paciente): _____

Sexo: Masculino () Feminino ()

Data de Nascimento: ____/____/____ Idade: _____

Endereço: _____

Bairro: _____ Cidade: _____

Fone celular: () _____ / Fone residência: () _____

Fone comercial: () _____ / Outros contatos: () _____

*E-MAIL: _____

Data da 1ª entrevista: ____/____/____

Antes desse tratamento com a toxina botulínica, fez algum outro tratamento médico?

SIM () NÃO ()

Se **SIM**, qual foi o tratamento realizado?

USO DE PLACA () MEDICAÇÃO () MASSAGEM () FISIOTERAPIA () YOGA / EXERCÍCIOS ()

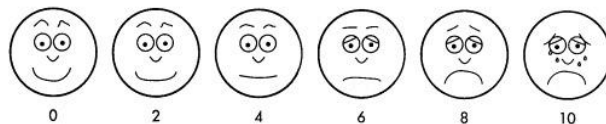
Outros: _____

SENTE DOR? SIM () NÃO ()

HÁ QUANTO TEMPO? _____

EM UMA ESCALA DE 0 A 10 → SENDO 0 DOR MÍNIMA, 6 DOR EM MÉDIA INTENSIDADE E 10 DOR EM ALTA INTENSIDADE:

QUANTO COSTUMA SER SUA DOR? MARQUE UM “X” NA FIGURA.



Sente dor na face, ATM, cabeça ou pescoço? () SIM () NÃO

Apresenta dificuldade em abrir a boca, comer, bocejar, etc.? () SIM () NÃO

Apresenta ruído na ATM? () SIM () NÃO

Range ou aperta os dentes à noite ou durante o dia? () SIM () NÃO

Tem salivação normal? () SIM () NÃO

Toma medicamentos? Quais?

Fez aplicação de toxina botulínica antes? () SIM () NÃO

Quando? _____

Já teve ou tem alguma doença que faz tratamento (por exemplo: hipertensão, diabetes, entre outras)? () SIM () NÃO

Quais?

Eu, _____, RG nº _____ e CPF _____, confirmo que os dados acima fornecidos por minha pessoa estão corretos e são verdadeiros.

_____, _____ / _____ / _____

ASSINATURA

(PESQUISADOR)

DIAGNÓSTICO ODONTOLÓGICO:

TRATAMENTO REALIZADO (DESCREVER):

QUANTIDADE DE DOSE APLICADA / MÚSCULO:

EFEITO ESPERADO:

RETORNO

Acompanhamento: 15 dias, 30 dias, 60 dias, 90 dias e 180 dias.

QUESTIONÁRIO / ENTREVISTA

(Paciente submetido ao tratamento terapêutico com toxina botulínica)

Nome (paciente): _____

*E-MAIL: _____

Data da entrevista: ____/____/____

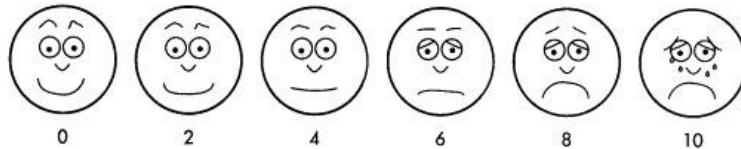
O TRATAMENTO FOI EFICAZ PARA SUA QUEIXA? SIM () NÃO ()

Se **NÃO**, descreva sua queixa:

SENTE DOR? SIM () NÃO ()

EM UMA ESCALA DE 0 A 10 → SENDO 0 DOR MÍNIMA, 6 DOR EM MÉDIA INTENSIDADE E 10 DOR EM ALTA INTENSIDADE:

QUANTO COSTUMA SER SUA DOR? MARQUE UM “X” NA FIGURA.



Sente dor na face, ATM, cabeça ou pescoço?

() SIM () NÃO

Apresenta dificuldade em abrir a boca, comer, bocejar, etc.?

() SIM () NÃO

Apresenta ruído na ATM?

() SIM () NÃO

COMO SE SENTE AGORA, APÓS (15, 30, 60, 90, 180 DIAS) DO EFEITO DA TxB-A?
(Descreva pontos **negativos e positivos** percebidos após o tratamento).

Eu, _____, RG nº

_____ e CPF _____, confirmo que os dados acima

fornecidos por minha pessoa estão corretos e são verdadeiros.

_____, ____/____/____

Assinatura

FOTO – Paciente / *follow-up*.

(PESQUISADOR)

DIAGNÓSTICO ODONTOLÓGICO

TRATAMENTO REALIZADO

QUANTIDADE DE DOSE APLICADA:

TEMPO DE EFEITO ESPERADO:

EFEITO DA DOSE (relatada pelo paciente):

NOVA APLICAÇÃO DE TxB-A?

SE SIM, QUAL A DOSE E QUAL O MOTIVO?

ANEXO II – TCLE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Maristela Corrêa de Lima¹ (Enfermeira, mestranda em BBD – Anatomia Humana/ Faculdade de Odontologia de Piracicaba - FOP/UNICAMP),

Prof. Dr. Paulo Henrique Ferreira Caria² (Professor dos cursos de graduação e pós-graduação da Faculdade de Odontologia de Piracicaba - FOP/UNICAMP).

Número do CAAE: 60121116.1.0000.5418

Você está sendo convidado a participar como voluntário da pesquisa intitulada: **“EFICÁCIA DO USO DA PROTEÍNA BOTULÍNICA NO TRATAMENTO ODONTOLÓGICO”**. A toxina botulínica é uma neurotoxina, produzida pela bactéria *Clostridium botulinum* que pode ser usada para fins terapêuticos, é utilizada na forma purificada, congelada a vácuo e estéril da toxina botulínica. Quando aplicada em pequenas doses, bloqueia a liberação de um neurotransmissor responsável pela contração muscular, como resultado, o músculo não contrai. Esta pesquisa tem como objetivo entrevistar os pacientes que buscam tratamento com toxina botulínica para verificar sua eficácia. Esta pesquisa será realizada com o preenchimento de questionário que irá avaliar o efeito da proteína botulínica no seu tratamento, desde a primeira aplicação e depois de 15 dias, 30, 60, 90 e 180 dias da aplicação. Este documento visa assegurar seus direitos como participante sendo elaborado em duas vias, uma que deverá ficar com você e outra com o pesquisador. Por favor, leia com atenção e calma, aproveitando para esclarecer suas dúvidas. Se houver perguntas antes ou mesmo depois de assiná-lo, você poderá esclarecê-las com o pesquisador. Se preferir, pode levar este termo para casa e consultar seus familiares ou outras pessoas antes de decidir participar. Não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo se você não aceitar participar ou retirar sua autorização em qualquer momento.

Justificativa e objetivos: Esta pesquisa tem como objetivo conhecer a opinião do voluntário sobre o tratamento com proteína botulínica; porém esta pesquisa não está associada com o profissional que realizou este tratamento, estando voltada para a evolução segundo o relato do paciente. O questionário irá identificar sua queixa principal; faixa etária e efeitos do tratamento realizado com a proteína botulínica. Suas respostas servirão de base para o direcionamento de futuros tratamentos com as mesmas características do seu. Identificará os benefícios e os efeitos do tratamento que lhe foi proposto.

Possibilidade de inclusão em grupo controle ou placebo: Este estudo não apresenta grupo controle ou grupo placebo.

Métodos alternativos para obtenção da informação ou tratamento da condição: O método de avaliação desta pesquisa é o preenchimento de questionário que avaliará o efeito da proteína botulínica de acordo com a queixa do paciente, e será apresentado ao voluntário na primeira aplicação dia 0, e após 15, 30, 60, 90 e 180 dias – seis meses.

Procedimentos: Caso aceite participar dessa pesquisa, você deverá preencher um questionário em forma de entrevista, sendo o tempo estimado de dez minutos para as respostas, com auxílio do pesquisador principal. Essa entrevista será realizada antes do seu atendimento. As informações serão armazenadas para a elaboração desta pesquisa. Será mantida em total sigilo o seu nome e dados pessoais. Serão utilizadas na pesquisa somente suas respostas relativas ao tratamento que foi submetido.

Desconfortos e riscos: Esta pesquisa não está relacionada com o seu tratamento, visa o acompanhamento do efeito da proteína botulínica nos voluntários e consiste somente no preenchimento de questionário; sendo assim, não apresenta desconfortos e riscos.

Benefícios: Permitirá avaliar os efeitos e os sintomas dos pacientes submetidos ao tratamento com a proteína botulínica. Identificar as principais queixas dos pacientes e então mensurar os benefícios terapêuticos do paciente, sua evolução, reabilitação e cura.

Acompanhamento e assistência: Os voluntários desta pesquisa poderão contatar os pesquisadores envolvidos neste projeto a qualquer momento para sanar dúvidas que possam surgir.

Sigilo e privacidade: Você tem a garantia de que sua identidade será mantida em sigilo e nenhuma informação será dada a outras pessoas que não façam parte da equipe de pesquisadores. Na divulgação dos resultados desse estudo, seu nome não será citado e nenhuma hipótese.

Ressarcimento e indenização: Os questionários serão apresentados somente aos voluntários que assinaram o TCLE. Nos períodos de 15 dias, 30, 60, 90 e 180 após a 1ª aplicação. Desse modo, como se trata de preencher os questionários, não terão despesas para fazer parte desta pesquisa. Não há previsão de indenização na pesquisa, pois a participação na mesma não acarreta riscos.

Contato: Em caso de dúvidas sobre a pesquisa, você poderá entrar em contato com a pesquisadora Maristela Corrêa de Lima, Departamento de Morfologia (mestranda em anatomia humana) fone: (19) 981344975

/Faculdade de Odontologia – FOP, Av. Limeira 901, FOP-UNICAMP, CEP 13414-903, Piracicaba – SP, e-mail: marismcl@gmail.com. Em caso de denúncias ou reclamações sobre sua participação e sobre questões éticas do estudo, você poderá entrar em contato com a secretária do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNICAMP das 08:30hs às 11:30hs e das 13:00hs às 17:00hs na Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126; CEP 13083-887 Campinas – SP; telefone (19) 3521-8936 ou (19) 3521-7187; e-mail: cep@fcm.unicamp.br.

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). O papel do CEP é avaliar e acompanhar os aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos. A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), tem por objetivo desenvolver a regulamentação sobre proteção dos seres humanos envolvidos nas pesquisas. Desempenha um papel coordenador da rede de Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) das instituições, além de assumir a função de órgão consultor na área de ética em pesquisas.

Consentimento livre e esclarecido: Após ter recebido esclarecimentos sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar, aceito participar e declaro estar recebendo uma via original deste documento assinada pelo pesquisador e por mim, tendo todas as folhas por nós rubricadas:

Nome do (a) participante: _____

Data de Nascimento: ____/____/____ - Sexo: Masculino () Feminino ()

CPF: _____ RG: _____

Endereço: _____

Bairro: _____ Cidade: _____

Telefone: _____ / e-mail: _____

_____ Data: ____/____/____.

(Assinatura do participante ou nome e assinatura do seu RESPONSÁVEL LEGAL)

Responsabilidade do Pesquisador: Asseguro ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS e complementares na elaboração do protocolo e na obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Asseguro, também, ter explicado e fornecido uma via deste documento ao participante. Informo que o estudo foi aprovado pelo CEP. Comprometo-me a utilizar o material e os dados obtidos nesta pesquisa exclusivamente para as finalidades previstas neste documento ou conforme o consentimento dado pelo participante.

_____ Data: ____/____/____.

(Assinatura do pesquisador)

ANEXO III - CERTIFICADO CEP FOP/UNICAMP



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS



CERTIFICADO

O Comitê de Ética em Pesquisa da FOP-UNICAMP certifica que o projeto de pesquisa "Eficácia da proteína botulínica no tratamento odontológico", protocolo CAAE nº 60121116.1.0000.5418, dos pesquisadores Maristela Corrêa de Lima e Paulo Henrique Ferreira Caria, satisfaz as exigências das resoluções específicas sobre ética em pesquisa com seres humanos do Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde e foi aprovado (emenda solicitada em 27/11/2017) por este comitê em 03/12/2017.

The Research Ethics Committee of the School of Dentistry of Piracicaba of the University of Campinas (FOP-UNICAMP) certifies that research project "Botulinum protein efficiency in dental treatment", CAAE 60121116.1.0000.5418, of researchers Maristela Corrêa de Lima and Paulo Henrique Ferreira Caria, meets the requirements of the specific resolutions on ethics in research with human beings of the National Health Council - Ministry of Health and was approved by this committee on 12/3/2017.

Profa. Fernanda Miori Pascon

Vice Coordenador
CEP/FOP/UNICAMP

Prof. Jacks Jorge Junior

Coordenador
CEP/FOP/UNICAMP

Nota: O título do protocolo e a lista de autores aparece como fornecidos pelos pesquisadores, sem qualquer edição.
Notice: The title and the list of researchers of the project appears as provided by the authors, without editing.

ANEXO IV – Submissão do artigo

Submission Confirmation

Thank you for your submission

Submitted to
Cephalalgia

Manuscript ID
CHA-00078-OA-2018

Title
EFFECTIVENESS OF BOTULINUM TOXIN AS A TREATMENT FOR BRUXISM, TMD AND TEETH CLENCHING

Authors
Carla Paulo
Lima, Maristela

Date Submitted
22-Feb-2018

Payment Method
Waived
22-Feb-2018