

João Francisco Sinott Lopes

Hipertrofia benigna do masseter: tratamento por toxina
botulínica. Revisão de literatura

Brasília
2018

João Francisco Sinott Lopes

Hipertrofia benigna do masseter: tratamento por toxina botulínica. Revisão de literatura

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Odontologia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, como requisito parcial para a conclusão do curso de Graduação em Odontologia.

Orientador: Prof. Dr. Sérgio Bruzadelli Macedo

Brasília
2018

Ao meu pai, Manoel Gonçalves Lopes (*in memoriam*).

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Dr. Sérgio Bruzadelli Macedo pela orientação para elaboração do Trabalho de Conclusão de Curso.

Aos Professores Dr. André Luís Vieira Cortez, Dr. André Ferreira Leite e Dr. Ivanir Greco Júnior por terem participado da Banca Examinadora.

Aos professores da graduação: Dr. Leandro Augusto Hilguert, Dra. Maria do Carmo Machado Guimarães, Dra. Valéria Martins de Araújo, Dr. Francisco Valter Freitas, Dra. Aline Úrsula Rocha Fernandes, Dra. Liliana Vicente Melo de Lucas Rezende, Dr. Rodrigues Mendes Fernandes, Dr. Luís Fernando Tabata, Dr. Edson Dias Costa Júnior, Dr. Jacy Ribeiro de Carvalho Júnior, Dr. João Milki Neto, Dra. Suzeli Sampaio Porto, Dra. Consuelo Medeiros Rodrigues de Lima, Dr. Fábio Costa Sales, Dra. Cristine Miron Stefani, Dr. Adriano de Almeida de Lima, Dr. Jorge do Nascimento Faber, Dr. An Tien Li, Dr. Laudimar Alves de Oliveira, Dra. Vanessa Polina Pereira da Costa, Dr. Carlos Henrique Goretti Zanetti, Dr. Marcos Célio de Almeida, Dra. Fernanda Cristina Pimentel Garcia, Dra. Nilce Santos de Melo, Dr. Paulo Tadeu de Souza Figueiredo, Dra. Soraya Coelho Leal, Dra. Érica Negrini Lia, Dra. Eliane Mitsue Takeshita Nakagawa, Dr. Carlos Gramani Guedes, Dra. Ana Carolina Acevedo Poppe, Dra. Eliete Neves da Silva Guerra, Dr. Roberto Machado Cruz, Dr. Newton Chaves Braga, Dra Valéria M França Queiroz e Dra Andréia Cunha dos Passos.

A minha mulher Carmen Lúcia; meus filhos Fabrício (e esposa Jeanny), Rafael (e esposa Juliana) e Nicole (e namorado Pedro); meus netos Arthur, Isadora e Isabela. A minha “dupla” Inês Virgínia Rocha Martins pela valorosa contribuição em todas as atividades ... um abraço com carinho.

As funcionárias da Clínica de Bucomaxilofacial: Elizeth da Silva Cruz, Priscila da Silva Souza, Waldirene Carneiro da Silva e Patrícia Thatiane Ornelas. Aos funcionários do Laboratório de prótese: Frederico Almeida Silqueira e Carlos Caetano de Oliveira Silva. Aos funcionários da Central de Material Esterilizado: Nívia Gomes de Matos, Tarciso Knob, Alzira Ferreira da Silva, Cristina Antônia F dos Santos, Luzia Márcia Figueiredo de Matos, Sílvia Moreira Teixeira e Daniel Guimarães.

Aos funcionários José Antônio Nunes Vasconcelos, Natalício Neves e Edivaldo Batista Teles que contribuíram para completar a graduação.

EPÍGRAFE

A trajetória da graduação é um breve brilho no breu.
Há, ainda, muito a estudar.
A “cola”, nessa trajetória, é uma cárie no caráter.

João Sinott

RESUMO

LOPES, João Francisco Sinott. Hipertrofia benigna do masseter: tratamento por Toxina Botulínica. Revisão de Literatura. 2018. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) – Departamento de Odontologia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

A hipertrofia benigna do músculo masseter (HMM) é um fenômeno clínico incomum e de etiologia incerta, caracterizada por aumento de volume na região do ângulo da mandíbula. O fenômeno pode ser associado à dor facial; e, pode apresentar-se destacado o suficiente para ser considerado desagradável esteticamente. Há opções de tratamento para a HMM que variam desde a redução cirúrgica mais invasiva até farmacoterapia: injeção da Toxina Botulínica Tipo A (BoNT-A). A BoNT-A é uma neurotoxina produzida pelo organismo anaeróbico *Clostridium botulinum* que, quando injetada em músculo, causa interferência no mecanismo neurotransmissor, produzindo paralisia seletiva e subsequente atrofia do músculo. O trabalho visa abordar a anatomia do músculo masseter, legislação, prevalência da HMM, fatores etiológicos, diagnóstico, diagnóstico diferencial e tratamento.

ABSTRACT

LOPES, João Francisco Sinott. Masseter benign hypertrophy: treatment by injection of botulinum toxin. Literature review. 2018. Undergraduate Course Final Monograph (Undergraduate Course in Dentistry) – Department of Dentistry, School of Health Sciences, University of Brasília.

Benign hypertrophy of the masseter muscle (HMM) is an uncommon clinical phenomenon with uncertain etiology, characterized by increased volume in the angle of the jaw. The phenomenon may be associated with facial pain and prominent enough to be considered aesthetically unpleasant. There are treatment options for HMM, ranging from the most invasive surgical reduction to pharmacotherapy: injection of Botulinum Toxin Type A (BoNT-A). The BoNT-A is a neurotoxin produced by the anaerobic organism *Clostridium botulinum* and, when injected into muscle, causes interference in the neurotransmitter mechanism, producing selective paralysis and subsequent muscle atrophy. The aim of this work is to analyse the anatomy of the masseter muscle, legislation, HMM prevalence, etiological factors, diagnosis, differential diagnosis and treatment.

SUMÁRIO

Folha de Título	19
Resumo	20
Abstract	21
Introdução	222
Músculo Masseter	24
Prevalência.....	25
Fatores Etiológicos.....	26
Diagnóstico.....	26
Diagnóstico Diferencial	28
Tratamento.....	29
Falha no Tratamento.....	34
Discussão.....	35
Considerações Finais.....	38
Referências Bibliográficas	39
Anexos.....	43
Normas da Revista.....	43

REVISÃO DE LITERATURA

Este Trabalho de Conclusão de Curso é revisão de literatura:
LOPES, João Francisco Sinott. Hipertrofia benigna do masseter:
tratamento por toxina botulínica: revisão de literatura.
Apresentado sob as normas de publicação da **Revista Odonto
Ciência**

FOLHA DE TÍTULO

Hipertrofia benigna do masseter: tratamento por Toxina Botulínica. Revisão de literatura.

Masseter benign hypertrophy: treatment by injection botulinum toxin. Literature review.

João Francisco Sinott Lopes¹

¹ Aluno de Graduação em Odontologia da Universidade de Brasília.

Correspondência: João Francisco Sinott Lopes
Campus Universitário Darcy Ribeiro - UnB - Faculdade de Ciências da Saúde - Departamento de Odontologia - 70910-900 - Asa Norte - Brasília - DF
E-mail: joaosinott@hotmail.com / Telefone: (61) 30335299

REVISÃO DE LITERATURA

Hipertrofia benigna do masseter: tratamento por toxina botulínica. Revisão de literatura.

Resumo

A hipertrofia benigna do músculo masseter (HMM) é um fenômeno clínico incomum e de etiologia incerta, caracterizada por aumento de volume na região do ângulo da mandíbula. O fenômeno pode ser associado à dor facial; e, pode apresentar-se destacado o suficiente para ser considerado desagradável esteticamente. Há opções de tratamento para a HMM; variam desde a redução cirúrgica mais invasiva até farmacoterapia: injeção da Toxina Botulínica Tipo A (BoNT-A). A BoNT-A é uma neurotoxina produzida pelo organismo anaeróbico *Clostridium botulinum* e, quando injetada em músculo, causa interferência no mecanismo neurotransmissor, produzindo paralisia seletiva e subsequente atrofia do músculo. O trabalho visa abordar a anatomia do músculo masseter, legislação, prevalência da HMM, fatores etiológicos, diagnóstico, diagnóstico diferencial e tratamento.

Palavras-chave

Hipertrofia; Músculo Masseter; Toxina Botulínica; Tratamento.

ABSTRACT

Masseter benign hypertrophy: treatment by Botulinum Toxin.
Literature revision

Abstract

Benign hypertrophy masseter muscle (HMM) is an uncommon clinical phenomenon with uncertain etiology, characterized by increased volume in the region of the jaw angle. The phenomenon may be associated with facial pain and prominent enough to be considered aesthetically unpleasant. There are treatment options for HMM, ranging from the most invasive surgical reduction to pharmacotherapy: injection of Botulinum Toxin Type A (BoNT-A). The BoNT-A is a neurotoxin produced by the anaerobic organism *Clostridium botulinum* and, when injected into muscle, causes interference in the neurotransmitter mechanism, producing selective paralysis and subsequent muscle atrophy. The aim of this work is to analyse the anatomy of the masseter muscle, legislation, HMM prevalence, etiological factors, diagnosis, differential diagnosis and treatment.

Keywords

Hypertrophy; Masseter Muscle; Botulinum Toxin; Treatment.

INTRODUÇÃO

A hipertrofia do músculo masseter é uma condição clínica benigna de etiologia desconhecida (1,2,3). Pode ser congênita ou adquirida, unilateral ou bilateral; e, segundo Kim et al. (2003), é comumente relacionada com hábitos parafuncionais (4).

O diagnóstico é estabelecido clinicamente; e, radiografia convencional, tomografia computadorizada, imagem de ressonância magnética, ultrassonografia e exame anatomopatológico são úteis (5).

O tratamento conservador, em alternativa ao cirúrgico (6), consiste na injeção intramuscular da Toxina Botulínica Tipo A (BoNT-A), neurotoxina produzida pela *Clostridium botulinum* (5). A toxina se liga aos terminais nervosos colinérgicos pré-sinápticos e inibe a liberação de acetilcolina, causando a paralisia e a subsequente atrofia funcional do músculo (7).



Figura 1. Paciente com HMM unilateral
Fonte: Clínica de bucomaxilofacial do HuB

No Brasil, o Cirurgião-Dentista pode utilizar a BoNT-A, dentro da sua área de atuação (figura 2) com fins exclusivamente odontológicos por força da Resolução CFO nº 176/2016 que dispõe sobre o uso da toxina botulínica e preenchedores faciais em casos terapêuticos funcionais e/ou estéticos, em conformidade com a Lei Federal nº 5.081/66.

Nos Estados Unidos da América (EUA), em 2013, a Dental Quality Assurance Commission (DQAC – Washington) aprovou o uso da Toxina Botulínica pelos dentistas (com treinamento e experiência apropriados e verificáveis) para tratar condições dentárias funcionais e/ou estéticas. Também o Conselho de Odontologia de Michigan e do estado de Nova Jersey aprovaram a aplicação da Toxina Botulínica pelos dentistas (8).

O trabalho pretende revisar as características da HMM, prevalência, fatores etiológicos, diagnóstico, diagnóstico diferencial e apontar o uso da BoNT-A como tratamento não cirúrgico efetivo e seguro da HMM.

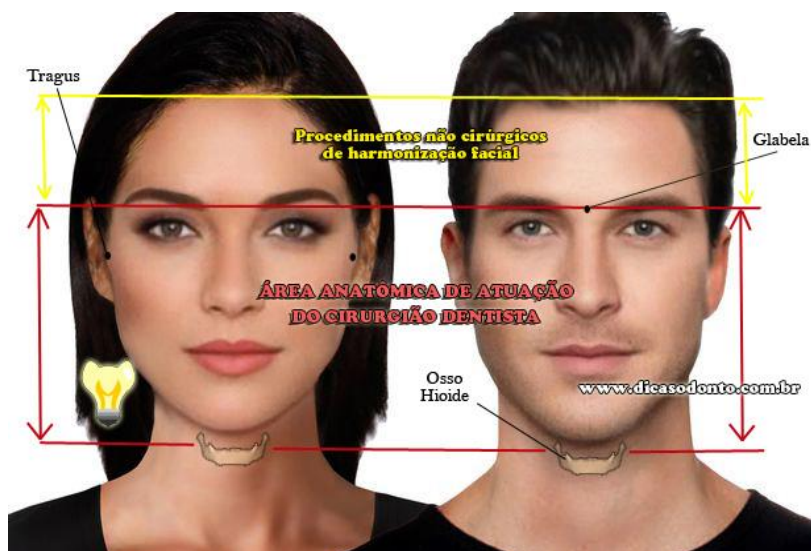


Figura 2. Área de atuação do cirurgião-dentista. Fonte: www.dicasodont.com.br.

Músculo Masseter

O músculo masseter é retangular, espesso e totalmente recoberto pela fáscia massetéica. Insere-se no ângulo e bordas do ramo mandibular no seu fascículo superficial e fascículo profundo; cobre quase todo o ramo, exceto o processo condilar. Pode ser dividido em parte superficial e parte profunda. A superficial é maior e se origina da margem inferior do arco zigomático; estende-se até metade do arco zigomático (sutura zigomaticotemporal). A profunda é menor e se origina da margem inferior e da face medial do arco zigomático; estende-se até o limite da eminência articular. A parte superficial é mais anterior; e, a profunda, mais posterior. Essa disposição inclina a parte superficial e verticaliza a parte profunda. O comprimento (são curtas) e a disposição das fibras (dispõem-se de modo trançado, num arranjo que favorece a tração) dão-lhe a característica de músculo de força (9).

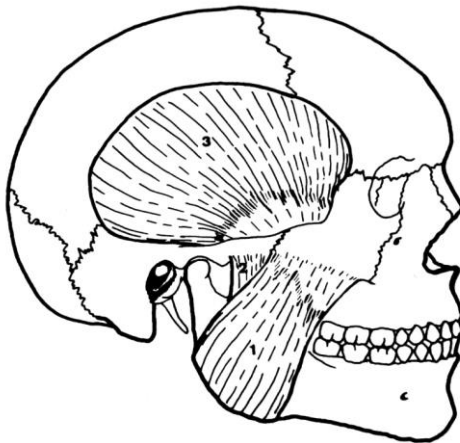


Figura 3 – Músculos masseter e temporal. 1. M. masseter (parte superficial inclinada); 2. M. masseter (parte profunda vertical); e, 3. M. temporal. (9).

O músculo masseter pertence ao grupo de músculos da mastigação (função): três elevadores (masseter, temporal e pterigoideo medial) e um protrusor da mandíbula (pterigoideo lateral). Recebe a inervação do nervo trigêmeo, pelo ramo mandibular. No trajeto de 1 cm, a partir do forame oval, o nervo mandibular expede os ramos motores que recebem a denominação dos músculos a que se destinam, entre os quais o nervo massetérico. O nervo massetérico deixa o tronco mandibular entre a asa do osso esfenóide e a superfície superior do músculo pterigoideo lateral. Alcança a incisura da mandíbula e penetra na porção profunda do músculo masseter (9). Recebe irrigação da artéria maxilar, cujos ramos musculares (artéria massetérica) vascularizam o músculo masseter pela face medial após ultrapassar a incisura da mandíbula (9).

Prevalência

Em estudo realizado até 1984, de um grupo de 108 pacientes, a média de idade foi de 30 anos; 57% dos casos ocorreram no sexo masculino, 60% dos casos eram bilaterais e destes, apenas cinco casos estavam associados à hipertrofia de músculo temporal (10). Em estudo mais recente, de um grupo de 90 pacientes (2006), 4% tinham menos de 10 anos de idade; e, 3% tinham mais de 40 anos. A maioria enquadrou-se na média de 30 anos (11). A relação entre homens e mulheres foi de 1:1 (3). Ocorre com mais frequência entre os asiáticos do Pacífico, associada à característica étnica (proeminência do ângulo mandibular) e aos hábitos alimentares (12).

Fatores Etiológicos

A etiologia da HMM tem sido atribuída à série de fatores, incluindo: bruxismo crônico, estresse emocional, hiperfunção e parafunção massetéica, e microtrauma (1,2,3). As descobertas de vários pesquisadores sugeriram que o aumento do tamanho do músculo é resultado do alargamento compensatório, devido à falta de algum tipo de fibra muscular (12,13). Relataram que a composição da fibra do músculo masseter ampliada é muito diferente da fibra do músculo com hipertrofia por trabalho, bem como a do músculo normal (13), sugerindo que o termo "hipertrofia" poderia ser potencialmente equivocado. Outras possíveis causas e associações sugeridas incluíram hipertrofia induzida por clenbuterol, uso excessivo de anabolizantes esteróides (14), esclerodermia localizada e hemiatrofia facial (15) e uma origem multifatorial em combinação com base genética (16). A HMM também foi citada como compatível com uma condição genética rara conhecida como miopatia hipertrófica branquial (17).

A origem da HMM não está clara porque a hiperatividade muscular mastigatória ou parafunções e disfunções no sistema estomatognático não puderam ser verificadas em todos os casos de hipertrofia. As hipertrofias compensatória e estressante foram assumidas na maioria dos casos (3).

Diagnóstico

Ao exame clínico, a HMM revela, na maioria dos casos, aumento do volume próximo ao ângulo da mandíbula, que se torna mais proeminente ao cerrá-la. Há casos em que a abertura e fechamento da mandíbula ocorrem de maneira normal; em outros, percebe-se desvio da linha média durante a oclusão para o lado que apresenta a hipertrofia (11).

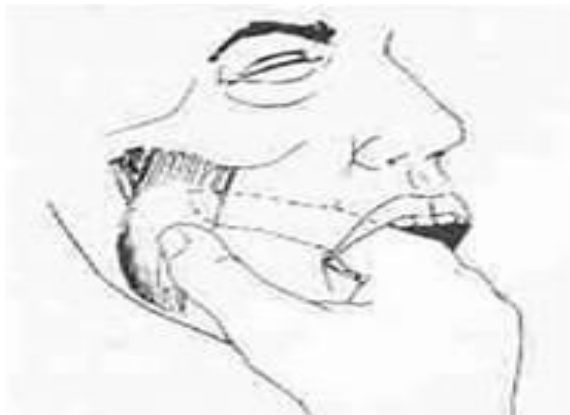


Figura 4. Palpação muscular

Fonte:http://www.wgate.com.br/conteudo/medicinaesaude/fisioterapia/traumato/atm_juliana/atm_juliana.htm

O diagnóstico baseia-se na percepção da condição, achados clínicos e radiográficos e exclusão de patologia mais grave, como doença parótida benigna ou maligna, rabdomioma e linfangioma (18). O diagnóstico pode ser determinado a partir da palpção muscular (18). Consiste em palpar o músculo com os dedos enquanto o paciente aperta os dentes para que o músculo seja mais destacado durante a contração. Com o músculo relaxado e a boca ligeiramente aberta, a palpção extraoral, com as duas mãos, identifica a localização intramuscular da hipertrofia. O alargamento bilateral do músculo masseter é frequentemente acompanhado de dor, que pode ser intermitente e confundida com dor decorrente da glândula parótida (19,20). Em alguns casos, são observadas exostoses proeminentes no ângulo da mandíbula (18). A limitação da abertura da boca foi relatada, particularmente, onde os músculos são focalmente distônicos com tensão na região do músculo hipertrofiado (21). O desvio da linha média também foi observado, bem como o espasmo massetérico (22).

A maioria dos pacientes limita-se a relatar problemas estéticos, em função de o aumento de volume do masseter causar assimetria facial (face "quadrada"). Alguns se queixam de dor, cefaleia, tensão muscular e trismo (11).

Segundo Fedorowicz et al. (5), o diagnóstico não pode basear-se exclusivamente nos achados clínicos; há recomendações contraditórias na literatura para investigar pacientes com HMM benigna. Essas recomendações incluem: 1) radiografia (não é essencial, mas pode, às vezes, ajudar no diagnóstico); 2) TC e ressonância magnética de imagem (RMI) ou ambas; 3) biópsia muscular; 4) análise morfométrica; 5) medição ultrassonográfica; e, 6) medição eletromiográfica.

Diagnóstico Diferencial

A HMM pode ser confundida com outras patologias, tais como hipertrofia compensatória unilateral, alteração neoplásica do músculo masseter e patologias de glândulas salivares, neoplasia ou doença inflamatória da glândula parótida e miopatia intrínseca do músculo masseter (11).

O diagnóstico diferencial inclui parotidite (a glândula exibe edema e infiltração linfocítica); tumores de glândulas salivares, lipomas, tumores musculares benignos ou não, tumor vascular e tumor de mandíbula benigno ou não (3). O diagnóstico torna-se mais difícil em caso unilateral e exige mais empenho no diagnóstico diferencial; recomenda-se avaliar a alteração na glândula parótida, por meio de sialografia (6,7).

Os esporões ósseos, no ângulo da mandíbula, são achados associados e podem ser observados em radiografia anteroposterior (18). Kebede et al. (2011), relataram que, aproximadamente, 20% das pessoas normais apresentavam esporões e, por isso, não poderia ser considerada como ajuda diagnóstica; relataram que os esporões ósseos são causados por

irritação periostal e nova deposição óssea que responde ao aumento das forças exercidas pelos feixes de músculos (18).

Tratamento

A literatura registra que não é necessária a terapia para HMM. Entretanto, aponta modalidades de tratamento não cirúrgica e cirúrgica. A primeira inclui relaxante muscular, cuidados psiquiátricos e injeção da BoNT-A. A segunda inclui a excisão de parte do músculo masseter por abordagem intraoral e a redução do osso na região do ângulo da mandíbula. Complicações incluem sangramento, hematoma, lesão do nervo facial e ressecção assimétrica, resultando em linhas de contorno irregulares (23).

Especificamente para a HMM, uma série de modalidades de tratamento foi relatada com variado grau de sucesso. As opções incluem: 1) Farmacoterapia: ansiolíticos, relaxantes musculares e antidepressivos; 2) Restaurações dentárias e ajustes oclusais para correção de contato prematuro e má oclusão, e prevenção de parafunção hábitos com aparelhos ortognáticos; 3) Injeções de BoNT-A no músculo; 4) Redução volumétrica por radiofrequência; e, 5) Redução do tamanho do músculo masseter via cirúrgica intraoral e extraoral, remoção do ângulo mandibular, neurectomia do nervo massetérico e ressecção da bola de Bichat (gordura bucal) (5).

O tratamento cirúrgico da HMM foi proposto, pela primeira vez, por Gurney, em 1947 (6), cuja técnica cirúrgica constava de incisão submandibular e remoção de 3/4 a 2/3 do tecido muscular existente (porção superficial), a partir da aponeurose superior do músculo até a borda inferior da mandíbula. A osteotomia na região do ângulo da mandíbula foi proposta por Adams em 1950 (24). A remoção de porção da inserção do músculo masseter na mandíbula, em forma triangular, foi a

técnica empregada por Martensson, em 1950, em paciente com história de bruxismo e HMM unilateral (24). Becker, em 1977 (25), realizou cirurgia em dezessete pacientes pela via intraoral, cuja técnica consistia em remover a faixa muscular interna do músculo masseter hipertrofiada (desde a inserção superior da borda do arco zigomático até a inserção inferior do ângulo da mandíbula). Tinha em vista evitar cicatriz visível na face e diminuir a chance de lesão nos ramos do nervo facial. Atualmente, a técnica mais empregada para a correção cirúrgica da HMM é via extraoral, através de incisão submandibular (Risdon), com remoção de 2/3 de espessura da faixa muscular vertical interna do músculo, (24)

Ao selecionar essa opção de tratamento, o clínico deve considerar e discutir os benefícios, as possibilidades e as implicações de eventuais danos potenciais ao paciente. As intervenções cirúrgicas, como abordagens angulares externo-internas, para redução massetérica em pacientes com HMM, evidentemente, implicam em riscos, incluindo assimetria, e lesão do nervo facial (26).

Segundo Graziano (3), o tratamento da hipertrofia temporal e massetérica com BoNT-A pode ser uma opção efetiva em relação ao tratamento por intervenção cirúrgica, em que a massa muscular é desfigurante. A injeção da BoNT-A no músculo masseter é relatada como segura; é conhecida por atuar especificamente em músculos e não possuir efeitos colaterais indesejáveis (27). Quando injetada, induz paralisia e atrofia muscular ao bloquear a secreção de acetilcolina nas junções neuromusculares (33, 34). Os potenciais efeitos adversos da BoNT-A em distúrbios oromandibulares incluem paralisia do nervo facial, dor no local da injeção, fraqueza muscular não direcionada, disfagia e hematoma. Essas complicações são, geralmente, transitórias e resolvidas em semanas (8).

O tratamento é realizado por injeção percutânea de 100 U de BoNT-A nos músculos temporais e massetéricos

bilateralmente, combinada com o uso de placa de reabilitação dentária. Para o músculo temporal, 20 U de BoNT-A de cada lado resolve a hipertrofia, sendo colocada relativamente superficial. Para o músculo masseter, dosagem de 30 U para cada lado em três pontos (Figura 5 - zona de injeção de segurança retangular). Dose estabelecida após tentativas com menores e crescentes doses em pacientes com o mesmo tipo de doença (3).



Figura 5 - Zona de injeção de segurança retangular. (3)

O primeiro paciente tratado com injeção de BoNT-A recebeu 12 U no músculo masseter e os sintomas reapareceram após 2 meses. Aumentada a dose de 4 U a cada 4/5 meses, no intuito de obter resultado mais estável, até injeção de 30 U em cada músculo (3).

Após observação, adotaram o seguinte protocolo: a) para o músculo temporal, 20 U BoNT-A de cada lado. Injetar superficialmente e relativamente profundo dentro da massa

muscular em vários pontos por conta da anatomia do temporal, cujos nervos, normalmente, entram mais profundamente no músculo. Marcar a artéria temporal com ultrassom, e destacar três pontos entre os ramos da artéria onde a espessura do músculo é maior; b) Para o músculo masseter, definir a zona de segurança retangular de injeção dentro de quatro linhas (Figura 5). Linha que liga o lóbulo da orelha ao canto da boca; linha ao longo do ângulo da mandíbula; e, linhas verticais marcadas pelas margens anterior e posterior do músculo masseter por palpação. Dentro do retângulo, injetar 30 U em cada lado e em três pontos, tendo em consideração a possível difusão da toxina. Acompanhar de quatro e oito semanas na pós-aplicação (3).

O tratamento foi repetido a cada 6 meses (em período de dois anos). O ultrassom mostrou, após 2 anos de tratamento, redução da espessura do músculo masseter de 215 mm para 150 mm; e, do músculo temporal de 160 mm para 90 mm (3). A eletromiografia, realizada após dois anos, detectava redução da atividade muscular tanto em descanso quanto durante a atividade máxima. O paciente ficou satisfeito com o resultado do tratamento; relatou redução de cefaleia e continuação do bem-estar, além de maior autoconfiança. O último acompanhamento foi realizado três anos após o primeiro tratamento (um ano após o último tratamento); o paciente mostrou resolução dos sintomas, e apenas um pequeno aumento do inchaço. Decidiram, então, interromper a terapia de injeção (3).

Embora dispendiosa, a injeção intramuscular pode ser realizada em ambulatório e os custos se comparam favoravelmente aos custos cirúrgicos. O paciente não necessita ser hospitalizado e pode retornar à atividade normal imediatamente; o resultado final é satisfatório e melhora a qualidade de vida. O único problema é repetir o tratamento a cada 4 ou 6 meses por 2 a 3 anos consecutivos antes de obter benefícios estáveis (3). A BoNT-A atinge resultados próximos a imediatos na primeira aplicação; entretanto, os resultados não

são permanentes e duram 6 meses, com um intervalo médio de 4 a 8 meses. Necessita ser administrada 2 a 3 vezes ao ano, dependendo do declínio do efeito. Os efeitos terapêuticos da BoNT-A aparecem em 1 a 3 dias, pico em 1 a 4 semanas e diminuem gradativamente após 3 a 4 meses.

Relativo ao manejo, a BoNT-A deve ser mantida em temperatura de 2 a 4° C, em um frasco para injetáveis até estar pronta para injetar. A droga é colocada em solução, seguindo as diretrizes do fabricante, adicionando solução salina normal (solução salina 0,9% sem conservantes). Uma vez preparada, deve ser usada dentro de quatro horas. De preferência, usar seringa calibrada de 1,0 mL de tuberculina; e, selecionar agulha para injeção calibres entre 26 e 30. A preparação da pele envolve pequena toalha embebida em álcool e esponja de gaze estéril seca. A aspiração, antes da injeção, é recomendada para evitar a deposição involuntária da toxina nas artérias faciais (8).

Entre as marcas comerciais, tem-se o quadro abaixo:

Marca	Volume	Valor em R\$ - 11 Jun 2018
Botox® – Allergan	50U	1.158,13
Botox® – Allergan	100U	2.316,25
Botox® – Allergan	200U	4.632,51
Botulifit® - Bergamo	50U	1.069,87
Botulifit® - Bergamo	100U	2.139,77
Botulifit® - Bergamo	200U	4.279,53
Prosigne® - Cristália	50U	1.000,00
Prosigne® - Cristália	100U	1.225,70
Xeomin® – Biolab	100U	549,00
Dysport® – Biosintética	500U	2.210,00
Dysport® – Biosintética	300U	1.780,00

Fonte: Pesquisa de mercado realizada em 11 de junho de 2018

Falha no tratamento

Lee (23) referiu-se a dois tipos de falha após uso de BoNT-A. O primeiro tipo classificou como uma falha de terapia primária; falha em sua primeira aplicação. O segundo, inicialmente, bem-sucedido; mas, falhando no curso.

As causas da insuficiência terapêutica primária incluem casos insensíveis à BoNT-A, como a miastenia grave, casos de sensibilidade BoNT-A reduzidos, problemas técnicos, como a dosagem inadequada ou colocação inadequada e possíveis anticorpos pré-existentes contra a BoNT-A. A insuficiência da terapia secundária é causada, principalmente, por anticorpos que podem ser contra o componente de neurotoxina ou, teoricamente, às proteínas não tóxicas da BoNT-A. Anticorpos contra proteínas não tóxicas podem ocorrer, mas os efeitos ainda não são claramente compreendidos. Os fatores comuns implicados na formação de anticorpos são: a) alta dose única; e, b) intervalo de interação curto.

Quando ocorre insuficiência induzida por anticorpos, muitos métodos podem ser usados para esta detecção. Em primeiro lugar, testes clínicos simples: injeta-se 20U de BoNT-A no músculo frontal unilateral e não se observa qualquer assimetria do enrugamento da testa após uma semana. Ainda, o teste extensor digitorum brevis (teste EDB), o teste esternocleidomastoideo (teste SCM), o teste frontal e o teste sudomotor; ou, a forma modificada, a ninhidrina teste de suor, pode ser conduzido (23).

Discussão

Klein (28) observou que, após a paralisia muscular, há renovação contínua na junção neuromuscular. A observação indica que a atrofia muscular é um evento temporário e novas sinapses neuromusculares podem ser desenvolvidas durante período de alguns meses (28). Significa que a injeção adicional de BoNT-A é necessária para sustentar seu efeito no contorno facial inferior.

Em nível celular, 3 a 4 semanas depois de única injeção de BoNT-A em camundongos, há brotos de processos ao longo do axônio nervoso, com formação de sinapses múltiplas com o músculo e aumentada a regulação dos receptores nicotínicos musculares. Posteriormente, os brotos neuronais são submetidos à regressão; e, a conexão sináptica original é recuperada, com restauração da junção neuromuscular original. Entende-se, então, que as injeções de BoNT-A são necessárias 2 a 3 vezes ao ano, aumentando o fator custo (28).

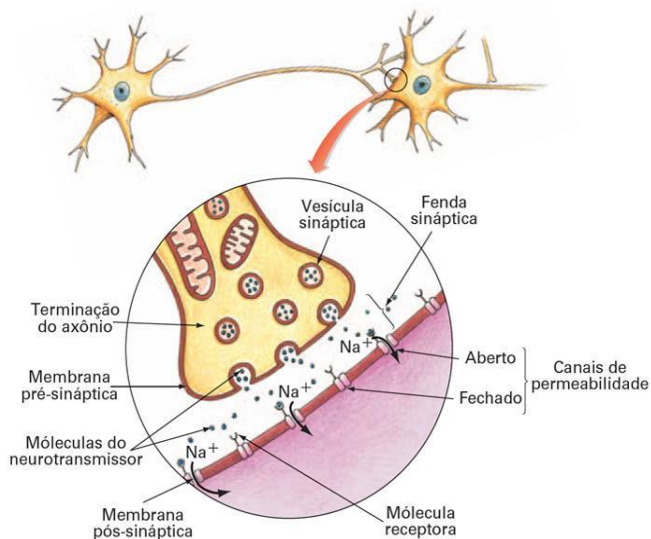
O intervalo mínimo de três meses entre as injeções minimiza o risco de formação de anticorpos para a proteína, o que impediria a BoNT-A de trabalhar no tempo subsequente (28).

O estudo de Lee *et al.* (29) reuniram 20 voluntários saudáveis que solicitaram menor contorno facial. Organizados, aleatoriamente, em dois grupos: grupo I (4 homens e 6 mulheres, idade média, 28,5 anos, intervalo, 23-40 anos) receberam única injeção de BoNT-A; e, grupo II (2 homens e 8 mulheres, média de idade, 28,5 anos, intervalo, 22-48 anos) receberam duas injeções de BoNT-A; a segunda injeção 4 meses após a primeira. Os critérios de exclusão foram: presença de assimetria facial notável, má oclusão grave, gravidez, história de qualquer doença médica grave ou DTM e alergia a medicamentos. A BoNT-A, sob a forma de um pó liofilizado (Neuronox®, Medytox Inc., Seul, Coreia), foi reconstituída em concentração de 50 U/mL (100 U em 2 mL de solução salina estéril) e utilizada imediatamente

após a preparação. A preparação foi injetada em cada músculo masseter (bilateralmente) em dose de 25 U (0,5 mL) por músculo usando seringa de 1 mL com agulha de 29G 1/2 polegada. As injeções foram realizadas em dois pontos, separados por 1 cm no centro do terço inferior do músculo masseter. Observaram que as espessuras do músculo masseter apresentavam diferenças estatísticas significativas antes e 6 meses após a injeção de BoNT-A em ambos os grupos. Em todos os níveis de seção, o grupo II apresentou diminuição média mais substancial do que o grupo I. Observaram que não havia diferenças estatisticamente significativas na largura da área do ângulo mandibular dentro de grupo ou entre os dois grupos. No entanto, o volume da área do ângulo mandibular teve diminuição estatística significativa após a injeção de BoNT-A no grupo II.

Lee *et al.* (29) relataram que as injeções repetidas de BoNT-A induziram maior redução da espessura do músculo masseter e da área da seção transversal do que única injeção. Ao longo do tempo, na maioria dos pacientes, a redução da hiperatividade do músculo masseter produziu redução concomitante no tamanho bruto do músculo masseter: redução máxima de 35,4% (7).

A BoNT-A age por inibição da liberação de acetilcolina e, por decorrência, bloqueia potenciais de ação em junções neuromusculares. Não causa danos aos nervos ou estruturas musculares. Após a neutralização da toxina, a função muscular é restaurada (30). A BoNT-A liga-se aos neurônios pré-sinápticos nas junções neuromusculares; e, em seguida à internalização, age em endoprotease dependente de zinco para interromper alguns dos peptídeos necessários à liberação de acetilcolina (28). Essa ação pode levar até 2 semanas para se completar e, efetivamente, destrói a junção neuromuscular afetada, causando paralisia muscular (31).



Transmissão do impulso nervoso através de uma sinapse química.

Fonte: <http://salabioquimica.blogspot.com/2014/04/o-que-e-o-impulso-nervoso.html>

Há evidências consistentes, em estudos anteriores, de que a espessura média do masseter e as áreas da seção transversal diminuem após a injeção de BoNT-A. Park *et al.* (32) relataram que a diminuição média da espessura muscular foi tipicamente 18 a 20% da espessura da pré-injeção, conforme verificado em ultrassonografia e TC. Kim *et al.* (4) relataram que o volume do músculo masseter diminuiu após a injeção de BoNT-A de cada lado, conforme verificado em TC.

Shim *et al.* (33) relataram que as reduções de volume e espessura no contorno facial inferior foram maiores, passadas 12 semanas após a injeção de BoNT-A. Klein (28) observou que após a paralisia muscular, há renovação contínua na junção neuromuscular (mesmo com exposição às toxinas), de modo que a função muscular retorna após semanas e, geralmente, esteja completa em 6 meses. A observação indica que a atrofia

muscular é um evento temporário e novas sinapses neuromusculares podem ser desenvolvidas durante período de alguns meses (32). Significa que a injeção adicional de BoNT-A é necessária para sustentar seu efeito no contorno facial inferior.

Lee *et al.* (29) relataram que as injeções repetidas de BoNT-A induziram maior redução da espessura do músculo masseter e da área da seção transversal do que única injeção; sugerindo que repetidas injeções de BoNT-A é mais eficaz na melhora da HMM; sugere, ainda, que, ao repeti-las, podem induzir mudanças ósseas.

Considerações Finais

A HMM é patologia de etiologia desconhecida e pode acometer qualquer indivíduo. Apesar do caráter clínico para o diagnóstico, exames complementares são oportunos ao diagnóstico diferencial com outras doenças. A escolha do tratamento cirúrgico depende da experiência e da habilidade do cirurgião. O tratamento com BoNT-A surge como alternativa efetiva, sem efeitos colaterais indesejáveis e não invasiva. No entanto, estudos contínuos são necessários para firmar a relação entre dose/efeito/duração.

A falta de consenso sobre a etiologia da hipertrofia masseterica benigna, juntamente com crescente preocupação, em longo prazo, dos efeitos da BoNT-A, ressaltam o fato de que os benefícios terapêuticos ainda não estão claros.

Referências Bibliográficas

1. Harriman DG. The histochemistry of reactive masticatory muscle hypertrophy. *Muscle and Nerve* 1996;19:1447–56.
2. Serrat A, Garcia-Cantera JM, Redondo LM. Isolated unilateral temporalis muscle hypertrophy. A case report. *International Journal of Oral Maxillofacial Surgery* 1998;27 (2):92–3.
3. Graziano, P; Dell'aversana Orabona, G; Astarita, F et All. Bilateral hypertrophy of masseteric and temporalis muscles, our fifteen patients and review of literature. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2016; 20: 7-11.
4. Kim HJ, Yum KW, Lee SS, Heo MS, Seo K. Effects of botulinum toxin type A on bilateral masseteric hypertrophy evaluated with computed tomographic measurement. *Dermatol Surg* 2003;29:484-9.
5. Fedorowicz Z, Van Zuuren EJ, Schoones J. Botulinum toxin for masseter hypertrophy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 9. Art. No.: CD007510. DOI: 10.1002/14651858.CD007510.pub3.
6. Gurney CE. Chronic bilateral benign hypertrophy of the masseter. *Ann J Surg* 1947;73:137-9.
7. Al-Ahmad HT, Al-Qudah MA. The treatment of masseter hypertrophy with botulinum toxin type A. *Saudi Med J* 2006; 27:397-400.
8. Nayyar, Pranav; Kumar, Pravin; Nayyar, Pallavi Vashisht; Singh, Anshdeep. Botox: Broadening the Horizon of Dentistry. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2014 Dec, Vol-8(12): ZE25-ZE29.
9. Madeira. Miguel Carlos. Anatomia da face: bases anatomofuncionais para a prática odontológica. 8 ed. São Paulo: Sarvier, 2012, p. 82-3.
10. Baek SM, Kin SS, Bindiger A. The proeminent mandibular prospective, management, operative technique and results in patients. *Plast Reconst Surg* 1989;83:272.

11. Sannomya, Eduardo Kazuo, et al. Masseter muscle hypertrophy - case report. *Braz. Dent. J.* 206;vol.17 no.4, Ribeirão Preto.
12. Park, JY; Woo, JY; Bang, SI; Kim, HJ; Lim, SY; Mun, GH; et al. Radiofrequency volumetric reduction for masseteric hypertrophy. *Aesthetic Plastic Surgery* 2007;31(1):42–52.
13. Satoh K, Yamaguchi T, Komatsu K, Inoue N, Minowa K, Kanayama T, et al. Analyses of muscular activity, energy metabolism, and muscle fiber type composition in a patient with bilateral masseteric hypertrophy. *Cranio* 2001;19(4): 294–301.
14. Skoura C, Mourouzis C, Saranteas T, Chatzigianni E, Tesseromatis C. Masseteric hypertrophy associated with administration of anabolic steroids and unilateral mastication: a case report. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics* 2001;92(5): 515–8.
15. Kim, HJ; Jeon, BS; Lee, KW. Hemimasticatory spasm associated with localized scleroderma and facial hemiatrophy. *Archives of Neurology* 2000;57(4):576–80.
16. Giudice M, Marra A, Barba A, Passariello N, D'Onofrio F. Hypertrophy of the masseter: a rare case associated with hypertrophic cardiomyopathy. *Minerva Stomatologica* 1992; 41(11):535–42.
17. Kitagawa Y, Hashimoto K, Kuriyama M. Hypertrophic branchial myopathy with uniform predominance of type 1 fibres. Case report. *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery and Hand Surgery* 2000; 34(4):391–6.
18. Kebede, B. & Megersa, S. Idiopathic Masseter Muscle Hypertrophy. *Ethiopian Journal Health Science.* 2011 Nov; 21(3): 209–212.
19. Newton JP, Cowpe JG, Mcclure IJ, Delday MI, Maltin CA. Masseteric hypertrophy?: preliminary report. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 1999;37(5):405–8.
20. Nishida M, Iizuka T. Intraoral removal of the enlarged mandibular angle associated with masseteric hypertrophy. *Journal of Oral Maxillofacial Surgery* 1995;53(12):1476–9.

21. Papapetropoulos S, Singer C. Eating dysfunction associated with oromandibular dystonia: clinical characteristics and treatment considerations. *Head and Face Medicine* 2006;7 (2):47.
22. Kim HJ, Jeon BS, Lee KW. Hemimasticatory spasm associated with localized scleroderma and facial hemiatrophy. *Archives of Neurology* 2000;57(4):576–80.
23. Lee, S. K. (2007). Antibody-Induced Failure of Botulinum Toxin Type A Therapy in a Patient with Masseteric
24. Martensson G. Hypertrophy of the masseter muscle. *Acta Otolaryngol* 1989;50:526-30.
25. Becker HL. Masseteric muscle hypertrophy and its intra-oral surgical correction. *J Max-Fac Surg* 1977;5:28-35.
26. Rispolib, DZ; Camargo, PM; Pires Jr, JL; Fonseca, VR; Mandelli, KK; Pereira, MAC: Hipertrofia benigna do músculo masseter. *Rev. Bras. Otorrinolaringol.* 208; vol. 74 nº.5 São Paulo Sept./Oct.
27. Burgen AS, Dickens F, Zatman LJ. The action of botulinum toxin on the neuro-muscular junction. *J Physiol* 1949;109:10–24.
28. Klein AW. Complications, adverse reactions, and insights with the use of botulinum toxin. *Dermatol Surg* 2003;29:549–556.
29. Lee, Hwa-Jin. Kim,Sung-Jin. Lee, Kee-Joon. YU, Hyung-Seog, BAIK, Hyoung-Seon. Repeated injections of botulinum toxin into the masseter muscle induce bony changes in human adults: A longitudinal study. *kjod.* 2017.47.4.222.
30. de Paiva A, Meunier FA, Molgó J, Aoki KR, Dolly JO. Functional repair of motor endplates after botulinum neurotoxin type A poisoning: biphasic switch of synaptic activity between nerve sprouts and their parent terminals. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:3200-5.
31. Hambleton P. Clostridium botulinum toxins: a general review of involvement in disease, structure, mode of action and preparation for clinical use. *J Neurol* 1992;239:16-20.discussion 483.

32. Park MY, Ahn KY, JUNG DS. Botulinum toxin type A treatment for contouring of the lower face. *Dermatol Surg* 2003;29:477-83;
33. Shim WH, Yoon SH, Park JH, Choi YC, Kim ST. Effect of botulinum toxin type A injection on lower facial contouring evaluated using a three-dimensional laser scan. *Dermatol Surg* 2010;36 Suppl 4:2161-6.
34. To EW, Ahuja AT, Ho WS, King WW, Wong WK, Pang PC, et al. A prospective study of the effect of botulinum toxin A on masseteric muscle hypertrophy with ultrasonographic and electromyographic measurement. *Br J Plast Surg* 2001;54:197-200.

Anexo

NORMAS DA REVISTA

INSTRUÇÕES GERAIS

1. O manuscrito deve ser escrito em Inglês (EUA) ou português (Brasil) em uma forma clara, concisa e objetiva. Manuscrito aceitos e escritos em português devem ser traduzidos para o idioma inglês antes da publicação.
2. O texto deve ser escrito em arquivo Word for Windows (doc ou rtf), usando fonte Arial 12, página A4, espaço duplo e margens de 3 cm. A extensão do manuscrito é limitada a 15 páginas, excluindo-se referências, tabelas e figuras.
3. O número de tabelas e figuras não deve exceder um total de seis itens (exemplo: duas tabelas e quatro figuras).
4. As unidades de medida devem seguir o Sistema Internacional de Medidas.
5. Todas as abreviaturas devem ser definidas na primeira citação, sendo escritas por extenso.
6. Na primeira citação de marcas comerciais, o nome do fabricante e sua localização devem ser escritas entre parênteses (cidade, estado, país).

ESTRUTURA DO MANUSCRITO

1. Página título

1.1 Título: escrito em inglês e em português.

1.2 Autor(es): Nome completo, título, principal atividade (professor assistente, professor associado, professor titular, aluno de pós-graduação, pesquisador), afiliação (instituição ou clínica privada, departamento ou curso de pós-graduação, cidade, estado e país) e e-mail.

O número de autores deve ser limitado a seis, exceto em casos de estudos multicêntricos ou similares.

1.3 Autor correspondente: nome, endereço complete postal e eletrônico (e-mail) e telefone.

1.4 Em caso de qualquer relacionamento entre os autores e entidades pública ou privada que possa resultar em conflito de interesses, esta possibilidade deve ser declarada.

Observação: A página título será removida do arquivo submetido antes da conversão em formato PDF para ser enviado à revisão por pares.

2. Resumo estruturado e palavras-chave (em inglês e em português)

2.1 Resumo: máximo de 200 palavras, escrito em inglês e em português.

O resumo deve ser estruturado com as seguintes divisões:

- Artigo Original: Objetivo, Metodologia, Resultados e Conclusão.
- Relato de Caso: Objetivo, Descrição do(s) Caso(s) e Conclusão.
- Revisão de Literatura: o formato estruturado do artigo original pode ser seguido, mas não é mandatório.

2.2 Palavras-chave (em inglês: Key words): máximo de seis palavras-chave, preferentemente da lista de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) da BIREME ou do Medical Subject Headings da U.S. National Library of Medicine.

3. Texto

3.1 Artigo original de pesquisa: deve apresentar as seguintes divisões: Introdução, Metodologia (ou Casuística), Resultados, Discussão e Conclusão.

- Introdução: deve ser objetiva e apresentar o problema, justificar o trabalho e fornecer dados da literatura pertinentes ao estudo. Ao final deve apresentar o(s) objetivo(s) e/ou hipótese(s) do trabalho.

- Metodologia (ou Casuística): deve descrever em seqüência lógica a população/amostra ou espécimes, as variáveis e os procedimentos do estudo com detalhamento suficiente para sua replicação. Métodos já publicados e consagrados na literatura devem ser brevemente descritos e a referência original deve ser citada. Caso o estudo tenha análise estatística, esta deve ser descrita ao final da seção.

IMPORTANTE:

Todo trabalho de pesquisa que envolva estudo com seres humanos deverá citar no início desta seção que o protocolo de pesquisa foi aprovado pela comissão de ética da instituição e está registrado no SISNEP, de acordo com os requisitos nacionais e a Declaração de Helsinki. O número de registro do projeto de pesquisa no SISNEP/Ministério da Saúde ou o documento de aprovação de Comissão de Ética equivalente internacionalmente deve ser enviado como arquivo suplementar na submissão on-line (obrigatório). De forma similar, estudos com outros animais devem ser aprovados pelo comitê institucional competente e o documento de aprovação do protocolo de pesquisa deve ser enviado como documento suplementar.

- Resultados: devem ser escritos no texto de forma direta, sem interpretação subjetiva. Os resultados apresentados em tabelas e figuras não devem ser repetidos no texto.

- Discussão: deve apresentar a interpretação dos resultados e o contraste com a literatura, o relato de inconsistências e limitações e sugestões para futuros estudos, bem como a aplicação prática e/ou relevância dos resultados. As inferências, deduções e conclusões devem ser limitadas aos achados do estudo (generalização conservadora).

- Conclusões: devem ser apoiadas pelos objetivos e resultados.

3.2 Relatos de caso: Devem ser divididos em: Introdução, Descrição do(s) Caso(s) e Discussão.

4. Agradecimentos: Devem ser breves e objetivos, a pessoas ou instituições que contribuíram significativamente para o estudo, mas que não tenham preenchido os critérios de autoria. O apoio financeiro de organização de apoio de fomento e o número do processo devem ser mencionados nesta seção.

5. Referências: Deverão respeitar as normas do International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver Group), disponível no seguinte endereço eletrônico: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html.

5.1 As referências devem ser numeradas por ordem de aparecimento no texto e citadas entre parênteses: (1), (3,5,8), (10-15). Em citações diretas no texto, para artigos com dois autores citam-se os dois nomes. Ex: "De acordo com Santos e Silva (1)...". Para artigos com três ou mais autores, cita-se o primeiro autor seguido de "et al.". Ex: "Silva et al. (2) observaram...".

5.2 Citar, no máximo, 25 referências para artigos de pesquisa, 10 para relato de caso e 50 para revisão de literatura.

5.3 A lista de referências deve ser escrita em espaço duplo, em seqüência numérica. A referência deverá ser completa, incluindo o nome de todos os autores (até seis), seguido de "et al."

5.4 As abreviaturas dos títulos dos periódicos internacionais citados deverão estar de acordo com o Index Medicus/ MEDLINE e para os títulos nacionais com LILACS e BBO.

5.5 O estilo e pontuação das referências devem seguir o formato indicado abaixo

Artigos em periódicos:

Wenzel A, Fejerskov O. Validity of diagnosis of questionable caries lesions in occlusal surfaces of extracted third molars. *Caries Res* 1992;26:188-93.

Artigo em periódicos em meio eletrônico:

Baljoon M, Natto S, Bergstrom J. Long-term effect of smoking on vertical periodontal bone loss. *J Clin Periodontol* [serial on the Internet]. 2005 Jul [cited 2006 June 12];32(7):789-97. Available from: <http://www.blackwell-synergy.com/doi/abs/10.1111/j.1600-051X.2005.00765.x>

Livro:

Paiva JG, Antoniazzi JH. *Endodontia: bases para a prática clínica*. 2.ed. São Paulo: Artes Médicas; 1988.

Capítulo de Livro:

Basbaum AI, Jessel TM, The perception of pain. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. *Principles of neural science*. New York: McGraw Hill; 2000. p. 472-91.

Dissertações e Teses:

Polido WD. A avaliação das alterações ósseas ao redor de implantes dentários durante o período de osseointegração através da radiografia digital direta [tese]. Porto Alegre (RS): Faculdade de Odontologia, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; 1997.

Documento eletrônico:

Ueki N, Higashino K, Ortiz-Hidalgo CM. Histopathology [monograph online]. Houston: Addison Books; 1998. [Acesso em jan. 27]. Disponível em <http://www.list.com/dentistry>.

Observações: A exatidão das citações e referências é de responsabilidade dos autores. Não incluir resumos/abstracts, comunicações pessoais e materiais bibliográficos sem data de publicação na lista de referências.

10. Tabelas: As tabelas devem ser construídas com o menu "Tabela" do programa Word for Windows, numeradas consecutivamente com algarismos arábicos na ordem de citação no texto (exemplo: Tabela 1, Tabela 2, etc) e inseridas em folhas separadas após a lista de referências. O título deve explicativo e conciso, digitado em espaço duplo na parte superior da tabela. Todas as explicações devem ser apresentadas em notas de rodapé, identificadas pelos seguintes símbolos, nesta seqüência: *, †, ‡, §, ||, **, ††, ‡‡. Não sublinhar ou desenhar linhas dentro das tabelas, nem usar espaços para separar colunas. Não usar espaço em qualquer lado do símbolo ◆.

11. Figuras: As ilustrações (fotografias, gráficos, desenhos, quadros, etc) serão consideradas como figuras. Devem ser limitadas ao mínimo indispensáveis e numeradas consecutivamente em algarismos arábicos segundo a ordem em que são citadas no texto (exemplo: Figura 1, Figura 2, etc). As figuras deverão ser inseridas ao final do manuscrito, após a lista das legendas correspondentes digitadas em uma página única. Todas as explicações devem ser apresentadas nas legendas, inclusive as abreviaturas existentes na figura.

11.1 As fotografias e imagens digitalizadas deverão ser coloridas, em formato tif, gif ou jpg, com resolução mínima de 300dpi e 8 cm de largura.

11.2 Letras e marcas de identificação devem ser claras e definidas. Áreas críticas de radiografias e microfotografias devem estar isoladas e/ou demarcadas. Microfotografias devem apresentar escalas internas e setas que contrastem com o fundo.

11.3 Partes separadas de uma mesma figura devem ser legendadas com A, B, C, etc. Figuras simples e grupos de figuras não devem exceder, respectivamente, 8 cm e 16 cm de largura.

11.4 As fotografias clínicas não devem permitir a identificação do paciente. Caso exista a possibilidade de identificação, é obrigatório o envio de documento escrito fornecendo consentimento livre e esclarecido para a publicação.

11.5 Figuras reproduzidas de outras fontes já publicadas devem indicar esta condição na legenda, e devem ser acompanhadas por uma carta de permissão do detentor dos direitos.