



NEON CURSOS
ESPECIALIZAÇÃO EM DTM E DOR OROFACIAL

**ASSOCIAÇÃO ENTRE USO TERAPÊUTICO DE TOXINA
BOTULÍNICA E REABSORÇÃO ÓSSEA EM PACIENTES COM
DOR MIOFASCIAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

MARIA LÚCIA ALMEIDA HAUEISEN DE SOUZA
VALÉRIA CRISTINA XAVIER DE PAIVA

BELO HORIZONTE

2022

ASSOCIAÇÃO ENTRE USO TERAPÊUTICO DE TOXINA BOTULÍNICA E REABSORÇÃO ÓSSEA EM PACIENTES COM DOR MIOFASCIAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA

MARIA LÚCIA ALMEIDA HAUEISEN DE SOUZA

VALÉRIA CRISTINA XAVIER DE PAIVA

Trabalho de conclusão de curso com a finalidade de obtenção do título de Especialista em DTM e Dor Orofacial pela instituição NEON cursos, tendo como orientador o Professor Doutor Eduardo Januzzi e Co-orientadora a Professora Mestra Ana Cristina Scremin Denardin.

RESUMO

Desordens temporomandibulares (DTM) dolorosas, dor miofascial, envolvendo os músculos da mastigação são condições comuns que, muitas vezes, impactam diretamente na qualidade de vida do indivíduo. Um dos tratamentos indicados para DTM muscular é a injeção de toxina botulínica nos músculos masseter e temporal. Muito tem-se discutido na literatura a respeito dos possíveis efeitos colaterais da toxina botulínica como diminuição da força muscular e consequente diminuição de volume ósseo em cabeça de mandíbula, ângulo mandibular e tábua óssea vestibular, aumentando o risco de fraturas e dificultando terapias reabilitadoras futuras. O intuito desse trabalho foi revisar a literatura buscando responder se a injeção de toxina botulínica para uso terapêutico na dor miofascial é passível de causar reabsorção óssea à distância e se a reabsorção óssea é dose e frequência dependentes. Foram utilizados 41 artigos incluindo revisões sistemáticas, ensaios clínicos em animais, ensaios clínicos em humanos, entre outros. Pode-se concluir que efeitos colaterais como perda de força muscular, atrofia, perda óssea na cabeça da mandíbula, no ângulo mandibular e rebordo alveolar devem ser considerados com cautela, porém, não devem ser fatores de exclusão da possibilidade de tratamento como última escolha em casos de dor miofascial refratária ou de difícil controle. Estudos recentes relatam que a eficácia de analgesia na dor miofascial após a aplicação de injeção de TBA ocorreu com a utilização de poucas unidades da medicação e que essa quantidade possivelmente não interfere com a alteração da força muscular e, consequentemente, o efeito de osteopenia. Mais estudos são necessários para elucidar melhor a relação entre uso de TBA para dor miofascial e reabsorção óssea à distância.

PALAVRAS-CHAVE: “Botulinum toxin”, condyle changes, neurotoxin, condyle changes reabsorptions.

ABSTRACT

Painful temporomandibular disorders (TMD), myofascial pain, involving the muscles of mastication are common conditions that often directly impact in the individual's quality of life. One of the treatments indicated for muscular TMD is the injection of botulinum toxin into the masseter and temporalis muscles. Much has been discussed in the literature concerning the possible side effects of botulinum toxin, such as decreased muscle strength and consequent decrease in bone volume in the mandibular head, mandibular angle and buccal bone plate, increasing the risk of fractures and hindering future rehabilitative therapies. The purpose of this study was to review the literature in order to answer whether the injection of botulinum toxin (*BoNT*) for therapeutic use in myofascial pain is likely to cause bone resorption at a distance and whether bone resorption is dose and frequency dependent. Forty-one articles including systematic reviews, animal clinical trials, human clinical trials, and others were used. It can be concluded that side effects such as loss of muscle strength, atrophy, bone loss in the mandibular head, mandibular angle and alveolar ridge should be considered with caution, but should not be factors excluding the possibility of treatment as a last choice in cases of refractory or difficult to control myofascial pain. Recent studies report that the efficacy of analgesia in myofascial pain after the application of injection and *BoNT* occurred with the use of few units of the medication and that this amount possibly does not interfere with the change in muscle strength and consequent osteopenia effect. Further studies are needed to better elucidate the relationship between *BoNT* use for myofascial pain and distant bone resorption.

KEYWORDS: Botulinum toxin, condyle changes, neurotoxin, condyle changes resorptions.

LISTA DE FIGURAS

Toxina Botulínica.....	Figura 1
Cronologia Histórica da Toxina Botulínica.....	Figura 2
Mecanismo de ação.....	Figura 3
Ilustração da artéria temporal superficial e veia temporal média.....	Figura 4
Linhas de referência e marcos anatômicos para medição da região temporal.....	Figura 5
Linhas de referência do músculo masseter.....	Figura 6

LISTA DE ABREVIATURAS EM PORTUGUÊS

1	TB	Toxina Botulínica
2	TBA	Toxina Botulínica do Tipo A
3	FDA	Food and Drug Administration
4	Ach	Acetilcolina
5	SNARE	Proteína de Fusão Sensível a N-etilmaleimida
6	ATM	Articulação Temporomandibular
7	DTM	Disfunção Temporomandibular
8	TC	Tomografia Computadorizada
9	EUA	Estados Unidos da América
10	3D	Tridimensional
11	CCM	Cartilagem da Cabeça da Mandíbula
12	PMC	Proliferação e Mineralização Celular
13	AAOP	Academia Americana de Dor Orofacial
14	PG	Pontos-Gatilho

LISTA DE ABREVIATURAS EM INGLÊS

1	BoNT	Botulinum Neurotoxin
2	BoNT-A	Botulinum Neurotoxin-A
3	FDA	Food and Drug Administration
4	Ach	Acetylcholine
5	SNARE	Soluble N-ethylmaleimide Sensitive Factor Attachment Protein Receptor
6	TMJ	Temporomandibular Joints
7	TMD	Temporomandibular Joint Disorders
8	CT	Computed Tomography
9	USA	United States of América
10	3D	Three-dimensional
11	MCC	Mandibular Condyle Cartilage
12	CPM	Cell Proliferation and Mineralization
13	AAOP	American Academy of orofacial Pain
14	TP	Trigger-Point

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	09
2. REVISÃO DE LITERATURA	10
2.1 Disfunção Temporomandibular do Tipo Muscular.....	10
2.1.1 Conceito	10
2.1.2 Etiologia	11
2.1.3 Sinais e sintomas	11
2.1.4 Tratamento	11
2.2 Toxina botulínica	12
2.2.1 Conceito	12
2.2.2 Histórico	13
2.2.3 Mecanismo de ação	15
2.2.4 Indicações	17
2.2.5 Efeitos colaterais	19
3. OBJETIVOS	22
3.1 Objetivo geral	22
3.2 Objetivos específicos	23
4. METODOLOGIA	23
5. RESULTADOS	23
6. DISCUSSÃO	23
7. CONCLUSÃO	25
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	27

1. INTRODUÇÃO

A articulação temporomandibular (ATM) é uma articulação gínglimoartrodial composta, que tem como componente a cabeça da mandíbula, a fossa articular, a eminência articular, o disco articular, os tecidos retrodiscais, a membrana sinovial e a cápsula articular; possui capacidade de movimentação simultânea bilateralmente¹. Seus componentes passam por processos de remodelação e adaptação.

Segundo a Academia Americana de Dor Orofacial (AAOP), disfunção temporomandibular (DTM) é uma condição que abrange desequilíbrios associados aos músculos da mastigação, à ATM ou ambos. A DTM é um dos tipos mais comuns de dor orofacial não odontogênica e tem demonstrado ser um distúrbio psicossocial e multifatorial². A Dor miofascial é um dos diagnósticos mais comuns de DTM muscular, representando 45% das DTMs sendo mais prevalente em mulheres e nas idades de 30-40 anos³. É uma condição definida como dor muscular local com sensibilidade à palpação, pode ter manifestação álgica em mais de uma área, apresentar clinicamente referência de dor e restrição de amplitude de movimento².

A etiologia da DTM está relacionada à presença de fatores de risco, como: traumatismos, hábitos parafuncionais, condição postural, microtraumas oclusais, pré-disposição sistêmica, alterações do sono e modificações deletérias psicossociais^{1,2}.

O sintoma mais comum das DTMs musculares é a queixa álgica⁴, no entanto, o nível de dor que acomete esses pacientes, inicialmente, não causa incapacidade. Caso a dor persista por longos períodos, sem que seja realizado o tratamento adequado, é possível que, em decorrência do processo de sensibilização central, essa sintomatologia se torne crônica. Nesse estágio, a disfunção pode ocasionar diminuição da qualidade de vida e piora na qualidade do sono. O tratamento da DTM muscular é preferencialmente conservador¹, porém, em processos de dor crônica no caso de pacientes refratários, onde já foram testadas outras técnicas e não foi obtido sucesso, atualmente, preconiza-se a utilização de toxina botulínica (TB).

Devido a isso, o objetivo deste trabalho é verificar por meio de uma revisão da literatura se a aplicação de TB para tratamento da dor miofascial em pontos-

gatilho (PG) nos músculos masseter e temporal pode causar reabsorção óssea na cabeça da mandíbula e ângulo mandibular.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 DISFUNÇÃO TEMPOROMANDIBULAR DO TIPO MUSCULAR

2.1.1 Conceito

A DTM é um conjunto de alterações clínicas que acomete os músculos da mastigação, a ATM e as estruturas músculos esqueléticas associadas à cabeça e ao pescoço, sendo mais predominante em mulheres na idade de 20 a 40 anos¹. É subdividida em dois grandes grupos, DTM muscular e DTM articular, sendo a DTM muscular a mais comum. Dentre as dores crônicas gerais, a DTM é a terceira condição mais comum⁵.

Um tipo muito comum de DTM muscular, dor miofascial, é uma condição de dor miogênica regional caracterizada por áreas de bandas tensas e hipersensíveis de tecido muscular conhecido como PG; foi descrita inicialmente por Travell and Rinzler em 1952, pode estar associada a outros distúrbios de dor contínuas tornando assim uma condição crônica de dor. A natureza exata do PG não é conhecida, sugere-se que as terminações nervosas nos tecidos musculares podem se sensibilizar por substâncias algogênicas, que criam uma zona localizada de hipersensibilidade e pode ocorrer redução do fluxo sanguíneo da região e/ou aumento da demanda metabólica. O PG é uma fonte de dor profunda constante, portanto, pode produzir efeitos excitatórios centrais. Embora a dor miofascial seja vista clinicamente como PG nos músculos esqueléticos, é uma combinação de fatores centrais e periféricos¹.

O diagnóstico é baseado na anamnese e no exame físico, onde o foco é reproduzir a dor do paciente através do exame de apalpação da musculatura⁷.

2.1.2 Etiologia

A etiologia da DTM é multifatorial e está relacionada a fatores genéticos, comportamentais, ambientais e psicossociais¹. Alguns fatores predisponentes desta condição são estresse, trauma, bruxismo em vigília, bruxismo do sono^{1,6}.

2.1.3 Sinais e sintomas

Os sintomas de DTM incluem presença de sintomatologia dolorosa no sistema estomatognático (SE) ou nas estruturas musculares adjacentes (como cabeça e pescoço) e, muitas vezes, alterações na amplitude dos movimentos mandibulares¹.

2.1.4 Tratamento

Atualmente, preconiza-se o tratamento conservador, uma vez que esse é tão eficaz quanto tratamentos mais invasivos e menos onerosos. Devido à etiologia multifatorial dessa condição, o tratamento inclui uma série de abordagens como a prescrição de analgésicos, dieta, orientação de exercícios de relaxamento muscular, mudanças no estilo de vida, uso de placas oclusais e agulhamento nos PG^{1,8}. Os pacientes que não respondem ao tratamento conservador representam um desafio terapêutico para o clínico, o que motiva pesquisas em busca de novas terapias, dentre elas a TB⁹.

As injeções intramusculares de TB surgiram recentemente como uma das opções potenciais para alívio dos sintomas orofaciais, sendo descrita pela primeira vez por Van Zandijcke e Marchau e, desde então, tem sido relatado como um tratamento eficaz⁸. O interesse clínico no uso da TB tem aumentado em grande escala para tratamentos *off-label* de diversas doenças decorrentes de hiperfunção muscular e disfunção autonômica, entre elas, a dor miofascial, sendo uma alternativa em casos de pacientes que não respondem a terapias conservadoras e reversíveis¹⁰. Muito tem se discutido sobre a eficácia da aplicação de TB nos músculos da mastigação, principalmente, no masseter e

temporal com objetivo de promover um relaxamento transitório desses músculos, controlando o bruxismo e seus efeitos deletérios sobre o SE.

Dentre os efeitos da TB nos músculos da mastigação estão a diminuição do nível de dor e redução da força mastigatória^{11,12}. Ainda não há consenso na literatura a respeito da efetividade e segurança do tratamento, no entanto, alguns autores acreditam que esse tratamento possa promover melhoras nos casos de bruxismo severo e para proteção de provisórios durante procedimentos reabilitadores¹³.

Através de um estudo em camundongos, pesquisadores avaliaram o potencial de indução dos efeitos antinociceptivos para as marcas registradas de BoNT-A: Botox®, Botulift®, Xeomin®, Desporto®, e Prosigne®. O estudo sugeriu que o tratamento com diferentes formulações não é semelhante em eficácia como analgésico. Botox®, Botulift® e Xeomin® foram capazes de reduzir a nocicepção tanto na primeira quanto na segunda fase da dor orofacial induzida pela formalina, enquanto as marcas Dysport® e Prosigne® não reduziram a resposta à dor em nenhuma fase¹⁴.

2.2 TOXINA BOTULÍNICA

2.2.1 Conceito

A (TB) é produzida por uma bactéria anaeróbica gran positiva: o *Clostridium Botulinum* (CB)¹⁵.

Já foram identificados 7 sorotipos diferentes - A, B, C, D, E, F e G^{15, 18}. A duração do efeito de paralisação da condução nervosa depende do sorotipo utilizado^{9,10}. Sorotipos A e B são as únicas formas disponíveis no mercado, ao mesmo tempo em que têm funções muito semelhantes; elas são antigenicamente muito diferentes, o que permite que os poucos pacientes que desenvolveram anticorpos a um sorotipo ainda podem se beneficiar de um tratamento com a neurotoxina¹⁹.

A TB do tipo A (TBA) é o sorotipo mais comumente utilizado na prática clínica odontológica e médica para fins estéticos e terapêuticos por apresentar

maior duração dos efeitos desejados¹⁹. Para utilizar TBA como droga terapêutica, é necessário que seja purificada na forma cristalina¹⁸. Bioquimicamente, é uma estrutura complexa com a fórmula química $C_{6760}H_{10447}N_{1743}O_{2010}S_{32}$ e peso molecular de 150 kDa, polipeptídeo que compreende duas cadeias: uma leve (50 kDa) e uma pesada (100 kDa) unidas por uma ligação dissulfureto, que é interrompida por ativação de toxina. O frasco padrão de toxina botulínica A tem a concentração 200 milhões de vezes menor que a dose letal, portanto, é uma droga segura para uso terapêutico¹⁷.

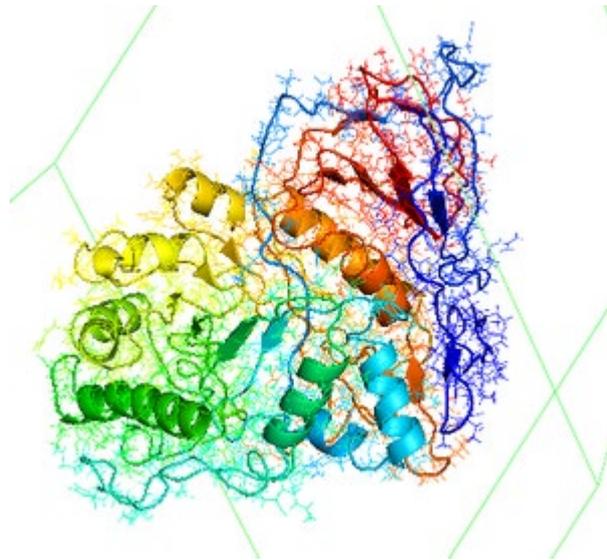


Figura 1: Estrutura da Toxina Botulínica

Fonte: AGREN, M; SAHIN, C.; PETERSSON, M. The effect of botulinum toxin injections on bruxism: *A systematic review*. v. 47. J Oral Rehabil, p.395–402, 2020.

2.2.2 Histórico

Acredita-se que Justinus Kerner^{20, 21, 22}, um médico alemão, foi o primeiro a reconhecer o potencial das TB para o tratamento de distúrbios do movimento hiperkinético e condições de disfunção autonômica. Em 1895, Emile Van Ermengem (professor de bacteriologia da Universidade de Ghent), isolou a bactéria *CB* e o cientista suíço-americano Karl Friedrich Meyer descobriu técnicas para impedir o crescimento do organismo inativando a toxina pelo calor. Foi somente em 1944 que o bioquímico Edward Schantz cultivou *CB* isolando a mesma; todavia, foi em 1949 que o grupo de Burgen descobriu que a TB bloqueava a transmissão neuromuscular.

A TB foi utilizada em humanos apenas em 1980, pelo oftalmologista Alan B. Scott, para tratar o estrabismo. Quase 10 anos depois, em dezembro de 1989, a Food and Drug Administration (FDA) dos EUA aprovou a onabotulinumtoxinA (Botox®) para tratamento de estrabismo, blefaroespasma e espasmo hemifacial²³. Em 2000, a FDA aprovou seu uso para distonia cervical; mas foi somente em 2002 que o FDA aprovou a TB para uso cosmético, com intuito de melhorar a aparência das linhas glabellares²⁰. Dois anos depois, em julho de 2004, foi aceito para tratamento da hiperidrose axilar. Em 2010, foi aprovado para tratar adultos com enxaqueca crônica e, em 2011, para incontinência urinária associada a condições neurológicas²².

Em 2013, o FDA aceitou para o tratamento de linhas cantais laterais, tornando-o o único remédio aprovado pelo FDA para esta condição. A toxina botulínica, Botox®, também é um remédio off-label para elevação da sobrancelha, tratar sorriso gengival, depressão e até distúrbios da ATM. Dysport® e Xeomin® foram aprovados mais recentemente, em 2015, para tratar a espasticidade dos membros superiores²⁴. A injeção de TB é o procedimento cosmético não cirúrgico mais comumente realizado nos Estados Unidos das Américas (EUA)¹⁷. Comparado a outros procedimentos antienvhecimento, como lasers, procedimentos cirúrgicos e preenchimentos. É um procedimento menos invasivo, mais fácil de realizar e mais rápido, produzindo resultados relativamente imediatos²⁰. Está constantemente sendo avaliado para novos usos nas áreas de cosmetologia, odontológica e médica¹⁷.

Na odontologia, além do uso estético, a aplicação de TB é realizada nos músculos masseter e temporal com intuito de reduzir o volume muscular para controle da força de apertamento e ranger de dentes durante o bruxismo do sono, e também para melhora do sorriso gengival²⁵.

AS CRONOLOGIAS HISTÓRICAS DO SURGIMENTO DA TOXINA BOTULÍNICA COMO AGENTE TERAPÊUTICO⁶

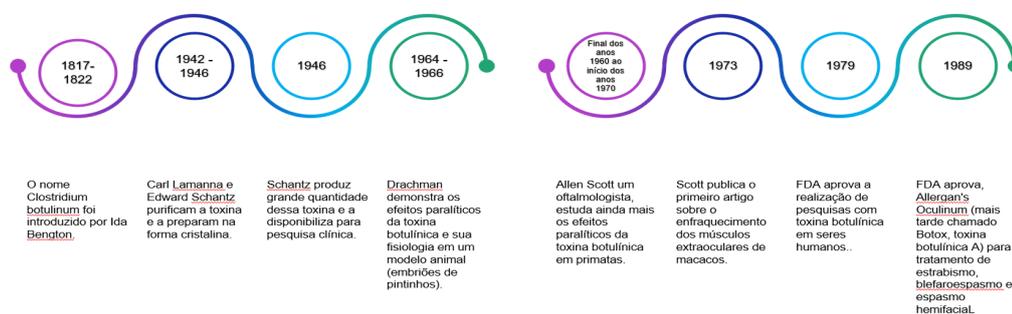


Figura 2: Cronologia Histórica da TB

Fonte: JABBARI, B. History of Botulinum Toxin Treatment in Movement Disorders. *Other Hyperkinet Mov.* v. 28(6). (N Y), p.394. Nov., 2016.

2.2.3 Mecanismo de ação

As neurotoxinas botulínicas são metaloproteases que se ligam com extrema especificidade aos terminais nervosos pré-sinápticos; são internalizados e evitam a exocitose de neurotransmissores, principalmente, nas junções neuromusculares²⁶. Dependendo do tecido alvo, as neurotoxinas botulínicas podem bloquear a enervação colinérgica neuromuscular ou colinérgica autonômica de glândulas exócrinas e músculos lisos^{15,26}.

Um dos primeiros pesquisadores a identificar a TBA demonstrou que a mesma, injetada no tecido muscular, é capaz de inibir a liberação de ACh na junção neuromuscular, tornando os filamentos nervosos motores inexcitáveis¹⁶. A TBA inibe a proteína 25 associada ao nervo sináptosomal (SNAP-25), uma proteína envolvida na liberação de vesículas cheias de ACh na fenda sináptica, que tem a função de acoplar ao receptor da proteína de fusão sensível a N-etilmaleimida (SNARE), que é necessária para encaixar e fundir vesículas de neurotransmissores com as membranas neuronais. Isso leva a uma paralisia muscular transitória que é totalmente reversível em poucos meses^{13,27}.

A inibição da liberação de ACh e consequente diminuição da contração muscular é progressiva, acontece em até uma semana após a aplicação, atingindo o pico máximo por volta da 5ª a 6ª semanas, quando o efeito começa

a diminuir gradualmente até a normalização da sinalização neural por volta da 12ª semana²⁸.

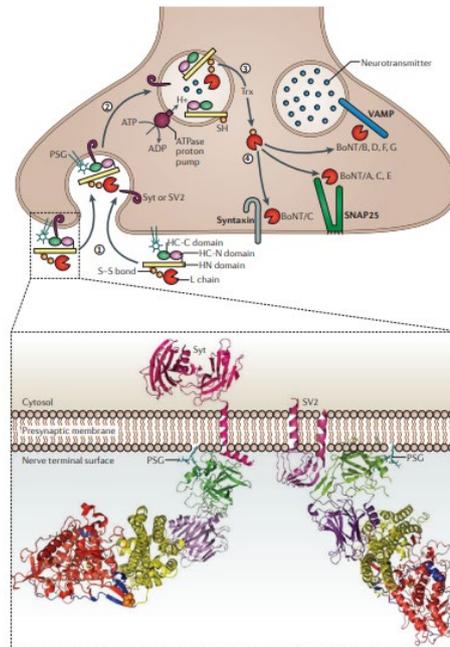


Figura 3 - Mecanismo de ação: Ligação e transporte da TBA dentro dos terminais nervosos
 Fonte: ROSSETTO, O.; PIRAZZINI, M.; MONTECUCO, C. Botulinum neurotoxins: genetic, structural and mechanistic insights. *Nat Rev Microbiol.* v.12(8), p.535-549, 2014.

A longevidade da resposta da TBA é variável, dependente da dose (que determina a extensão da denervação) e das características do paciente como idade e força muscular basal. A duração do efeito varia, geralmente, de 3 a 5 meses (Carte MD). Um importante ponto a ser considerado é sobre a reconstituição da TBA que deve ser feita com solução salina estéril e seguir as recomendações dos fabricantes; quanto maior o volume de solução salina utilizada na reconstituição, maior será o halo de ação da droga e, conseqüentemente, maior risco de efeitos indesejados; certamente, volumes menores são mais prudentes⁵.

A TB, quando injetada superficialmente, também inibe a reatividade de fibras nociceptivas não colinérgicas aliviando assim a dor. Alguns mecanismos de bloqueio de liberação de neurotransmissores para modulação da dor têm sido sugeridos, como inibição de glutamato, substância P, CGRP, Gaba e encefalinas¹⁴.

2.2.4 Indicações

A TBA apresenta várias indicações. É utilizada pela medicina para tratamento de blefaroespasmos, espasmos hemifaciais, distonia cervical, espasmos de membros superior e inferior pós ataque cardíaco, migrânea crônica, hiperatividade da bexiga e hiperidrose primária da região axilar²⁹, sendo também amplamente utilizada para razões cosméticas para diminuir linhas de expressão e rugas na testa, glabella, região periorbital lateral, queixo, rugas do lábio superior, dobras nasolabiais e para diminuir o alargamento nasal²⁰. Na odontologia, a TBA também é bastante utilizada para ajudar a tratar os espasmos musculares e faciais da região orofacial, bruxismo severo, tiques faciais, hipertrofia dos músculos da mastigação e DTM muscular^{13,25}.

Apesar das controversas do uso da TBA na DTM muscular, ela tem sido uma aliada importante no tratamento da dor miofascial, principalmente, nos casos refratários ou de difícil controle; porém, existem poucos trabalhos que relatam o protocolo de injeção, a dose da droga, métodos de diluição e locais de aplicação nos músculos da mastigação¹².

Para realizar um procedimento seguro, é importante sabermos os limites dos músculos no que diz respeito aos pontos de aplicação da TBA. Ao contrário dos outros músculos mastigatórios, os limites do músculo temporal não são visíveis e não são facilmente detectados pela pele, o que torna necessário um protocolo das recomendações anatômicas da injeção segura da TBA tornando essa uma abordagem reprodutiva¹². No mapeamento topográfico do músculo temporal é importante observarmos as principais estruturas anatômicas como artéria temporal superficial, veia temporal média e ramos temporal do nervo facial. A figura 4, ilustra as importantes estruturas anatômicas presentes na região desse músculo, que devem ser consideradas e evitadas durante a injeção de TBA. E nessa figura, também estão ilustradas as linhas de referências e marcos anatômicos sugeridos para demarcação do temporal facilitando a determinação dos pontos de aplicação de injeção de TBA¹².

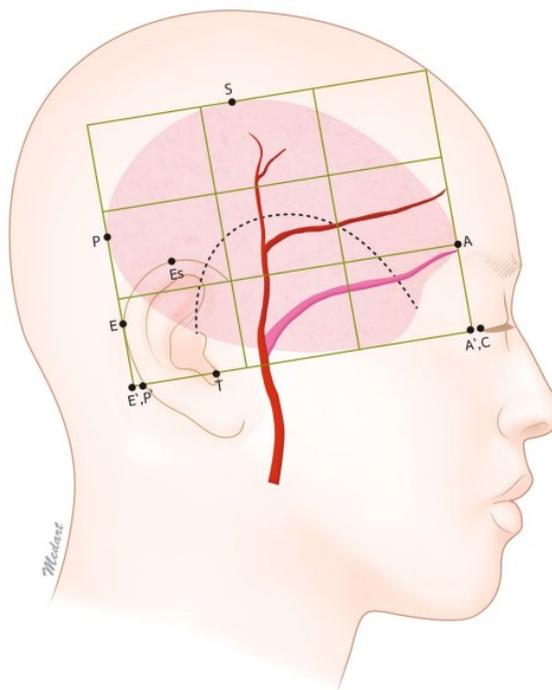


Figura 4: Ilustração da artéria temporal superficial (vermelho) e veia temporal média (rosa)
 Fonte: LEE, W.K. *et al.* Anatomical recommendations for safe botulinum toxin injection into temporalis muscle: a simplified reproducible approach *Surg Radiol. Anat.* v. 39 (3), p.263-269, 2017.

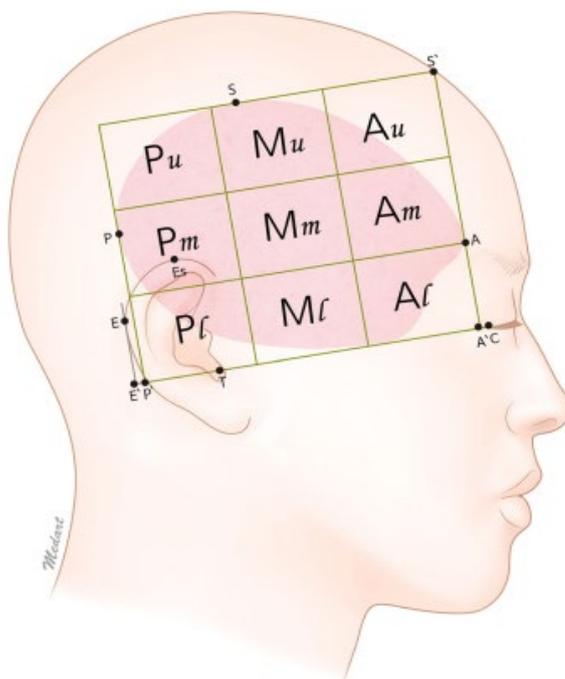


Figura 5: Linhas de referência e marcos anatômicos para medição da região temporal. Limite inferior: Canto do olho-Tragus (região mais proeminente do tragus), limite superior
 Fonte: LEE, W.K. *et al.* Anatomical recommendations for safe botulinum toxin injection into temporalis muscle: a simplified reproducible approach *Surg Radiol. Anat.* v. 39 (3), p. 263-269, 2017.

Sendo o masseter um importante músculo da mastigação e tendo um significado clínico relevante no bruxismo e na DTM muscular, torna-se necessário, quando da aplicação da TBA nesse músculo, estabelecer o melhor local de injeção para um procedimento seguro e eficiente; reconhecendo as estruturas anatômicas adjacentes a essa região como glândula parótida, ducto parotídeo, ramo marginal do nervo facial, artéria e veia faciais. Na figura 6, pode-se observar as delimitações seguras dos pontos de injeção de TBA³⁰.

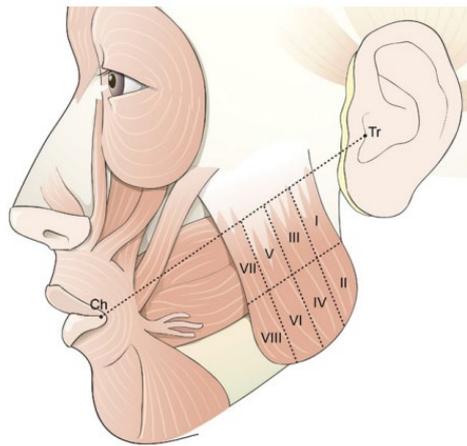


Figura 6: Linhas de referência do músculo masseter

Limite superior: Linha Tragus-Comissura Labial

Região dividida em 8 partes, com objetivo de demarcar a região coberta pela glândula parótida.
 Fonte: HU, K.S. *et al.* Topography of the masseter muscles in relation to treatment with botulinum toxin type A. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* v.110 (2), p.167-171, 2010.

2.2.5 Efeitos colaterais

Os efeitos colaterais após a injeção intramuscular de dose terapêutica da TBA na região orofacial, geralmente, são leves a moderados, tais como: hematomas, inchaço, dor ao redor do local da injeção, dor de cabeça e fraqueza nos músculos da mastigação¹⁰.

Em uma revisão sistemática¹³, mostrou-se que há uma considerável redução na força e frequência muscular após a administração de injeções de TBA em curto prazo.

No entanto, a TBA quando injetada nos músculos da mastigação pode causar atrofia muscular^{13,27,31,32,33,34,35,36}. Além disso, a perda da força do masseter também pode ter consequências indesejadas sobre a ATM e estar

associada à diminuição da densidade mineral mandibular³⁵, uma vez que a carga mecânica é importante para a manutenção da saúde óssea, da mesma forma, a subcarga é geralmente prejudicial à saúde óssea^{31,35}. A perda da força muscular leva rapidamente a perda da massa óssea da mandíbula^{32,35}. Isso pode ser explicado devido à cartilagem condilar ser fortemente afetada pelo seu ambiente mecânico, tanto a subestimulação quanto a sobreestimulação podem induzir a alterações degenerativas²⁰.

Em estudo realizado com animais, aplicou-se aleatoriamente dose única de TBA ou solução salina (grupo controle) no músculo masseter de ratos e acompanharam por 4 ou 12 semanas. Os autores avaliaram a atividade muscular mastigatória e a força de corte dos incisivos. Por meio da alteração da pesagem do músculo masseter, foi verificada diminuição drástica da força muscular. Além disso, a cabeça da mandíbula do lado injetado com TBA bem como os molares dos dois lados injetados e não injetados com TBA foram subcarregados. Com esses resultados, os autores concluíram que a subcarga provocada pela injeção de TBA foi suficiente para causar perda óssea notável e persistente tanto em qualidade quanto em quantidade óssea principalmente na ATM^{33,37}.

Em um segundo estudo, relataram que tanto a aplicação de TBA quanto a aplicação de solução salina em masseter de coelhos ocasionaram defeitos ósseos na superfície condilar. No entanto, a perda óssea na cabeça da mandíbula só foi evidente no lado onde foi injetada a TBA. O osso cortical e o trabecular foram severamente afetados, porém, a região mediocondilar foi a que mais perdeu tecido ósseo, concluindo que a perda óssea pode ser um fator de risco para o uso de TBA no masseter³⁵.

Achados semelhantes foram encontrados por pesquisadores que utilizaram dose única de TBA ou solução salina no músculo masseter de coelhos acompanhados por 4 ou 12 semanas. Foram avaliadas a atividade muscular e a força de mordida dos incisivos. Os autores observaram que a paralisia do masseter por TBA não alterou o lado ou a frequência mastigatória, em parte devido à compensação ocasionada pelo músculo pterigóideo medial. No entanto, a força de mordida induzida pelo masseter foi drasticamente reduzida. A análise dos dados de tensão óssea sugeriu que, em 4 semanas, o côndilo mandibular do lado injetado com TBA estava subcarregado. A quantidade e a qualidade

óssea foram severamente diminuídas, principalmente nos locais de baixa carga, especialmente, na cabeça condilar do lado da injeção³⁸.

Em um estudo realizado com camundongos, achados semelhantes podem ser observados. Os autores evidenciam que a paralisia do músculo masseter induzida pela TBA leva a alterações microanatômicas significativas após 14 dias da aplicação da droga - essas precedidas por alterações moleculares a partir do segundo dia no osso e a partir do sétimo dia no músculo. Indo de encontro a esses achados, um outro estudo verificou que o volume e a densidade de tecido ósseo, e a espessura trabecular foram significativamente diminuídas no osso subcondral quando injetada TBA, 4 semanas após a injeção³⁶. Segundo os autores, a carga compressiva reverteu o volume e a densidade óssea reduzidos e as alterações celulares no PMC causadas pela injeção de Botox®, e chegaram à conclusão de que a carga compressiva da ATM resgata os efeitos negativos da injeção de Botox® no masseter no PMC e no osso subcondral²⁷.

Através de um experimento em macacos cinomolgus, verificou-se que a aplicação simultânea de TB no masseter, pterigoideo medial e músculo temporal ocasionou hipotrofia muscular unilateral ou bilateral. A partir disso, os autores concluíram que a atividade funcional dos músculos de fechamento mastigatório está intimamente relacionada ao crescimento mandibular em tamanho e forma dos primatas juvenis não humanos. Além disso, os distúrbios de crescimento focados na altura do ramo e na inclinação pósterolateral sugeriram o possível papel dos músculos de fechamento mastigatório para o vetor de crescimento vertical e angular do ramo mandibular²⁷.

O primeiro estudo realizado em humanos, a fim de verificar as consequências ósseas da TBA nos músculos mastigatórios, em pacientes com dor miofascial por meio de Tomografia Computadorizada de Feixes Cônicos (TCFC) na ATM, relata presença de alterações trabeculares consistentes com osteopenia em todos os participantes expostos a TBA e nenhuma alteração óssea nos participantes não expostos³⁴. Ainda em estudo com humanos, autores descrevem alterações ósseas condilares após injeção TBA, além de diferenças significativas no volume total da área do ângulo mandibular¹².

Osteopenia e volume ósseo reduzido podem aumentar o risco de doença periodontal, perda óssea alveolar e perda de dentes mostrando risco aumentado

de fratura mandibular após o impacto, além de influenciar adversamente futuras possibilidades terapêuticas como aumento ósseo regenerativo e na instalação de implantes dentários³⁴. É importante ressaltar que a atrofia da musculatura mastigatória induzida por TBA pode alterar a qualidade de osso cortical mandibular em mulheres, principalmente, na pós-menopausa, sugerindo um cuidado maior na indicação de TBA nos músculos da mastigação nesses pacientes³⁹.

Além das reabsorções ósseas à distância, existem outros efeitos colaterais a serem considerados antes da aplicação de TB como dores de cabeça, cansaço, dores na mandíbula, desconforto ao mastigar, boca seca e dificuldade de deglutição⁵.

Embora vários estudos relatem perda óssea no côndilo mandibular ou osso alveolar, os mecanismos celulares e moleculares envolvidos nesse processo ainda precisam ser mais elucidados, entretanto, é essencial que os pacientes tratados com TBA para dor miofascial nos músculos mastigatórios sejam alertados sobre um suposto dano ósseo mandibular⁴⁰.

Um recente estudo de ensaio clínico randomizado em mulheres com dor miofascial persistente, recebendo doses diferentes de TBA e controlado por solução salina nos músculos masseter e temporal, avaliou os efeitos da toxina botulínica tipo A na amplitude de movimento mandibular e sensibilidade muscular à palpação. Os autores concluíram que a dor à palpação sobre os músculos masseter e temporal foi significativamente reduzida em todos os grupos de TBA em comparação com o grupo controle, independentemente da dose utilizada; houve melhora da amplitude de movimento mandibular e da sensibilidade muscular à palpação⁴¹.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar os efeitos colaterais do uso da TB no tratamento de DTM muscular do tipo dor miofascial.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar uma revisão de literatura sobre o uso de TB no tratamento de DTM muscular do tipo dor miofascial.
- Elucidar os mecanismos de ação da TB.
- Verificar o efeito da aplicação da TB nos músculos masseter e temporal.
- Investigar quais indicações e pontos de aplicação da TB.
- Averiguar os efeitos benéficos e deletérios a curto e longo prazo.

4. METODOLOGIA

Para a confecção deste trabalho, foi realizada uma revisão de literatura por intermédio de uma busca em duas bases de dados principais (PubMed e LILACS) e em livros da área. Para isso, foi elaborada uma chave de busca com os seguintes termos: “botulinum toxin”, condyle changes, neurotoxin, condyle changes reabsorptions. A busca foi rodada no período de março de 2022 a junho de 2022.

5. RESULTADOS

Utilizou-se, nesta revisão, 41 artigos, entre os anos de 1986 a 2022, dentre eles: 4 revisões sistemáticas, 12 ensaios clínicos, sendo 8 estudos em animais e 4 estudos em humanos e outros.

6. DISCUSSÃO

O objetivo desse estudo foi de avaliar por meio de uma revisão de literatura os efeitos colaterais do uso da TB nos músculos masseter e temporal no tratamento de DTM muscular do tipo dor miofascial. Foram encontrados (x) trabalhos relatando um risco aumentado de reabsorção óssea em cabeça de mandíbula, ângulo mandibular e tábua óssea vestibular após o uso de TBA nos

músculos masseter e temporal como consequência da diminuição da força muscular mastigatória, que é de suma importância para a manutenção do volume ósseo.

As propriedades antinociceptivas da TBA como bloqueio e liberação de mediadores inflamatórios substância P, glutamato, CGRP, que são responsáveis pela analgesia, têm encorajado médicos e dentistas no seu uso como modalidade de tratamento para DTM miogênica e/ou bruxismo severo.

A eficiência terapêutica da TB está limitada ao tempo uma vez que a inibição da excitabilidade muscular normalmente se reverte por volta da 12^a semana²¹. Portanto, para que os indivíduos que apresentam hiperatividade dos músculos masseter e temporal continuem a ter o benefício da redução da força de contração muscular, seria necessária uma nova aplicação de TBA após 3 meses - o que torna o tratamento bastante dispendioso e aumenta o risco de reabsorções ósseas à distância, principalmente, em cabeça de mandíbula, ângulo mandibular e rebordo ósseo alveolar^{32,33,34}. Apesar da TBA ter a vantagem de não exigir a adesão diária no tratamento, o produto em si é caro e sua eficácia dura apenas 3 a 4 meses. Assim sendo, pode-se concluir que a TBA não é um tratamento de primeira escolha²³.

A osteopenia acontece por desuso, uma vez que a diminuição da força muscular aumenta o risco de redução de densidade mineral óssea. Em estudo com animais, autores garantem que essas alterações ósseas podem ser duradouras mesmo após a plena recuperação da atividade muscular³⁴.

Estudo em humanos³⁴ relata que houve diminuição da densidade óssea compatíveis com osteopenia nas cabeças de mandíbula em todos os participantes expostos à injeção de TBA quando comparado ao grupo de pacientes não expostos; porém, esse estudo não avaliou por meio de TC da ATM se já existia reabsorção óssea prévia à injeção de TBA - o que pode ser um viés do resultado.

Em um recente estudo, em humano com dor miofascial persistente, os autores verificaram que a TBA nos músculos masseter e temporal, em comparação com o grupo controle, foi eficaz para a melhora na amplitude de movimento mandibular evidenciando assim os efeitos antinociceptivos da TBA nas condições musculares. Esse estudo mostrou ainda que doses baixas foram

tão eficientes quanto doses medianas e altas na melhora da amplitude de movimento mandibular e na dor à palpação muscular⁴¹.

Sabendo-se do risco de desenvolver efeitos colaterais graves como osteopenia em cabeça de mandíbula, ângulo mandibular e tábua óssea vestibular, recomenda-se cautela na indicação do uso de TBA. Em outras palavras, reservando esse tratamento para pacientes com DTM muscular com dor miofascial de difícil controle ou que não obtiveram bons resultados com tratamentos conservadores. Uma vez que os efeitos adversos são dose dependentes, e que autores observaram em seu estudo que baixas doses de TBA são tão eficientes quanto doses medianas e altas para alívio da dor miofascial, recomenda-se utilizar a menor dosagem terapêutica de TBA minimizando assim as chances de efeitos adversos⁴¹.

Outro estudo em modelo animal verificou que baixas doses de TBA (0,02-0,2 U) das marcas Botox®, Botulift® e Xeomin® foram capazes de induzir efeitos antinociceptivos em ambas as fases do modelo animal de dor induzida por formalina; porém, as marcas Dysport® e Prosigne® não reduziram a resposta em nenhuma das fases. Ainda relataram que doses mais altas das marcas Dysport® (0,6 U) e Prosigne® (0,06U) causaram efeitos adversos no olho dos animais (ptose e olho seco)¹⁴.

Mais estudos pré-clínicos e clínicos comparando o efeito de diferentes preparações são necessários para elucidar a melhor opção de tratamento para cada caso.

7. Conclusão

A presente revisão de literatura elucidada que a TB não exerce um papel fundamental no tratamento da dor miofascial. No entanto, existem evidências que apoiam o uso da TBA para alguns pacientes.

As implicações financeiras e os possíveis efeitos colaterais como perda de força muscular, atrofia, perda óssea na cabeça da mandíbula, no ângulo mandibular e rebordo alveolar devem ser considerados com cautela, porém, não devem ser fatores de exclusão da possibilidade de tratamento como última escolha em casos de dor miofascial refratária ou de difícil controle.

Um importante fator a ser considerado é o melhor delineamento de estudos futuros com TC de ATM e de rebordos alveolares prévios a injeção de TBA nos músculos da mastigação, eliminando assim, possíveis vieses de reabsorção óssea preexistentes, e também usar uma amostragem maior e um tempo de avaliação mais prolongado com objetivo de elucidar melhor a durabilidade da osteopenia em humanos.

Por último, deve-se considerar também que, de acordo com trabalhos recentes, a eficácia de analgesia na dor miofascial após a aplicação de injeção e TBA ocorreu com a utilização de poucas unidades da medicação e que essa quantidade possivelmente não interfere com a alteração da força muscular e, conseqüentemente, com o efeito indesejado de osteopenia. Mas são necessários mais trabalhos para elucidar melhor a questão de possível existência de reabsorções prévias ao tratamento e a quantidade ideal de TBA para analgesia da dor miofascial sem risco de efeitos colaterais de reabsorção óssea^{14,41}.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- OKESON, J.P. Management of temporomandibular disorder and occlusion, *Elsevier*, 8ª Edition, 2020.
- 2- KAPOS, F.P.; OYARZO, J.F.; DURHAN. Temporomandibular disorders: a review of current concepts in a etiology, diagnosis and management. *J. Oral Surg.* v.13 (4): 321-334, Nov. 2020.
- 3- MANFREDINI, D.; AHLBERG, J.; WINOCUR, E.; GUARDA-NARDINI, L.; LOBBEZOO, F. Correlation of RDC/TMD axis I diagnoses and axis II pain-related disability. A multicenter study. *Clin. Oral. Investigaçã*o, V15 (5), p. 749-756, Oct. 2011.
- 4- LIST, T.; JENSEN, R. H. Temporomandibular disorders: Old ideas and new concepts, *Cephalalgia*, v. 37(7), p. 692–704, 2017.
- 5- PATEL, J.; CARDOSO, A. J.; MEHTA, S. A Systematic Review of botulinum toxin in the management of patients with temporomandibular disorders and bruxism. *British Dental Journal*, v. 226, n. 9, May, 2019.
- 6- CALIS, A. S.; COLAKOGLU, Z.; GUNBAY, S. The use of botulinum toxin-a in the treatment of muscular temporomandibular joint disorders. *J Stomatol Oral Maxillofac Surgery*, v.120, p.322-325, 2019.
- 7- PEREIRA JR., F. J.; GODOI, D.; *et al.* Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders: Assessment Instruments (Brazilian Portuguese), July 2020.
- 8- FIGALLO, M.A.S. *et al.* Use of Botulinum Toxin in Oralfacial Clinical Practice. *Toxins*, v.12, p. 112, Feb., 2020.
- 9- G.D.L.T.; SOUZA, M.B.C.; GARCIA, R.C.M.R; MANFREDINI, D. Is there enough evidence to use botulinum toxin injections for bruxism management? A systematic literatura review. *Cannalis*, Clin Oral Invest. March, 2017.
- 10- JABBARI,B.History of Botulinum Toxin Treatment in Movement Disorders. Tremor and Other Hyperkinetic Mov (N Y). v. 28(6), p.394, Nov., 2016.

- 11-AGREN, M; SAHIN, C; PETTERSSON, M. The effect of botulinum toxin injections on bruxism: A systematic review. *J Oral Rehabil*, v.47, p. 395–402, 2020.
- 12- LEE, W. K. *et al.* Anatomical recommendations for safe botulinum toxin injection into temporalis muscle: a simplified reproducible approach *Surg Radiol, Anat.* v. 39 (3), p. 263-269, 2017.
- 13-AGREN, M.; SAHIN, C.; PETTERSSON, M. The effect of botulinum toxin injections on bruxism: A systematic review. *J Oral Rehabil*, v. 47, p. 395–402, 2020.
- 14- CUNHA, A.C.T. *et al.* Analgesic potential of different available commercial brands of botulinum neurotoxin-A in formalin-induced orofacial pain in mice. *Toxicon*: X, Sep, 2021.
- 15- ROSSETTO, O.; PIRAZZINI, M., MONTECUCCO, C. Botulinum neurotoxins: genetic, structural and mechanistic insights. *Nat Rev Microbiol.* v.12(8), p. 535-549, 2014.
- 16-BROOKS, V. B. The action of botulinum toxin on motor-nerve filaments. *J Physiol.*, v.123(3), p. 501-515, 1954.
- 17- CARTE, Todd V.; MONHEIT, Gary D. An Overview of Botulinum Toxins: Past, Present, and Future. *Clin Plastic Surg.*, v. 38 p. 409–426, 2011.
- 18-LUVISETTO S.; GAZERANI, P.; CIANCHETTI, C.; PAVONE, F. Botulinum toxin type a as a therapeutic agent against headache and related disorders. *Toxins.* v. 7(9), p. 3818-3844, 2015.
- 19-OSAKO, M.; KELTNER, J. L. Botulinum A Toxin (Oculinum®) in Ophthalmology. *Survey of ophthalmology*, v. 36. n (1), july-august 1991.
- 20-CARRUTHERS, J. A.; LOWE, N.J.; MENTER, M. A.; GIBSON, J.; NORDQUIST, M.; MORDAUNT, J. *et al.* A multicenter, double-blind, randomised, placebo-controlled study of the efficacy and safety of botulinum toxin type A in the treatment of glabellar lines. *J Am Acad Dermatol*, v. 46, p. 840–849, 2002.
- 21- ERBGUTH, F. J.; NAUMANN, M. Historical aspects of botulinum toxin: Justinus Kerner (1786–1862) and the “sausage poison”. *Neurology* 53, p. 1850–1853, 1999.

- 22- ERBGUTH, F. J. Historical notes on botulism, *Clostridium botulinum*, botulinum toxin, and the idea of the therapeutic use of the toxin. *Mov Disor.* v.19(8), p.2–6, 2004.
- 23- ERBGUTH, F. J.; NAUMANN, M. On the first systematic descriptions of botulism and botulinum toxin by Justinus Kerner (1786-1862). *J Hist Neurosci.* v.9, p.218–220, 2000.
- 24- TSUI, J. K. *et al.* Double-blind study of botulinum toxin in spasmodic torticollis. v. 2, p. 245-247, 1986.
- 25- CLARK, G.T. The management of oromandibular motor disorders and facial spasms with injections of botulinum toxin. *Phys Med Rehabil Clin N Am*, v.14(7), p.27–48, 2003.
- 26- TIGHE, A. P.; SCHIAVO, G. Botulinum neurotoxins: Mechanism of action. *Toxicon*, v.67: p. 87–93, Nov. 2012.
- 27- KIM, Hak Jin; TAK, Hye Jin; MOON, Joo Won; KANG, Sang Hoon; KIM, Seong Taek; ELE, Jinquan; PIAO, Zhenguo; LEE, Sang-Hwy. Mandibular Vertical Growth Deficiency After Botulinum-Induced Hypotrophy of Mastigatory Closing Muscles in Juvenile Nonhuman Primates. *Frontiers in Physiology*, v. 10, article 496, 2019.
- 28- SMALL, R. Botulinum toxin injection for facial wrinkles. *Am Fam Physician*, v.90, p.168–75, 2014.
- 29- ALIMOHAMMADI, M.; PUNGA, A. R. Neurophysiological measures of efficacy and safety for botulinum toxin injection in facial and bulbar muscles: special considerations. *Toxins*, v.9 (11), 2017.
- 30- HU, K. S. *et al.* Topography fo the masseter muscles in relation to treatment with botulinum toxin type A. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, v.110 (2), p.167-171, 2010.
- 31- AKBAY, E.; CEVIK, C.; DAMLAR, I.; ALTAN, A. Treatment of displaced mandibular condyle fracture with botulinum toxin A. *Auris Nasus Larynx*, v.41, p. 219-221, 2014.

- 32-TSAI, C. Y.; HUANG, R. Y.; LEE, C. M.; HSIAO, W. T.; YANG, L. Y. Morphologic and bony structural changes in the mandible after a unilateral injection of botulinum neurotoxin in adult rats. *J Oral Maxillofac Surg.*, v. 68, p.1081-1087, 2010.
- 33- RAFFERTY, K. L.; LIU, Z. J.; YE, W.; NAVARRETE, A. L.; NGUYEN, T. T.; SALAMATI, A. *et al.* Botulinum toxin in masticatory muscles: Short and long term effects on muscle, bone and craniofacial function in adult rabbits. *Bone*, v. 50, p.651-662, 2012.
- 34- RAPHAEL, K. G.; TADINADA, A.; BRADSHAW, J. M.; JANAL, M. N.; SIROIS, D. A.; CHAN, K. C. *et al.* Osteopenic consequences of botulinum toxin injections in the masticatory muscles: a pilot study. *J Oral Rehabil*, v.41, p.555-563, 2014.
- 35- MATTHYS, Tori; HO DANG, Hong An; RAFFERTY, Katherine L.; HERRING, Susan W. Bone and cartilage changes in rabbit mandibular condyles after 1 injection of botulinum toxin. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, v.148, p. 999-1009, 2015.
- 36- BALANTA-MELO, Julián. *et al.* Early molecular response and microanatomical changes in the masseter muscle and mandibular head after botulinum toxin intervention in adult mice. *Annals of Anatomy*, v. 216, p. 112–119, 2018.
- 37- DARBOI, J. D. K.; LIBOUBAN, H.; CHAPPARD, D. Botulinum toxin masticatory muscles of the adult rat induces bone loss at the condyle and alveolar regions of the mandible associated with a bone proliferation at a muscle enthesis. *Bone*, v. 77, p.75-82, 2015.
- 38- RAFFERTY, Katherine L.; LIU, Zi Jun; YE, Wenmin; NAVARRETE, Alfonso L.; NGUYEN, Thao Tuong; SALAMATI, Atriya; HERRING, Susan W. Botulinum toxin in masticatory muscles: Short- and long-term effects on muscle, bone, and craniofacial function in adult rabbits. *Bone*, v.50, p. 651–662, 2012.

39- HONG, S. W.; KANG, J. H. Decreased mandibular cortical bone quality after botulinum toxin injections in masticatory muscles in female adults. *Scientific Report*, v.10, p. 3623, 2020.

40- KAHN, A. *et al.* Mandibular bone effects of botulinum toxin injections in masticatory muscles in adults. *Oral Maxillo Surg*, 2019.

41- CANALES, G. D. T. *et al.* Efficacy of Botulinum Toxin Type-A I in the Improvement of Mandibular Motion and Muscle Sensibility in Myofascial Pain TMD Subjects: A Randomized Controlled Trial. *Toxins*, v.14, p. 441, Jun. 2022.