

UNIVERSIDADE CESUMAR UNICESUMAR
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

APLICABILIDADE DA TOXINA BOTULÍNICA NAS DISFUNÇÕES
TEMPOROMANDIBULARES: REVISÃO DE LITERATURA

Karolina de Lima Rodrigues

MARINGÁ – PR

2021

KAROLINA DE LIMA RODRIGUES

**APLICABILIDADE DA TOXINA BOTULÍNICA NAS DISFUNÇÕES
TEMPOROMANDIBULARES: revisão de literatura**

Artigo apresentado ao Curso de Graduação em odontologia da Universidade Cesumar – UNICESUMAR como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel(a) em odontologia, sob a orientação do Prof. Dr. Rodrigo Lorenzi Poluha.

MARINGÁ – PR

2021

KAROLINA DE LIMA RODRIGUES

**APLICABILIDADE DA TOXINA BOTULÍNICA NAS DISFUNÇÕES
TEMPOROMANDIBULARES: revisão de literatura**

Artigo apresentado ao Curso de Graduação em odontologia da Universidade Cesumar – UNICESUMAR como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel(a) em odontologia, sob a orientação do Prof. Dr. Rodrigo Lorenzi Poluha.

Aprovado em: ____ de _____ de ____.

BANCA EXAMINADORA

Nome do professor – (Titulação, nome e Instituição)

Nome do professor - (Titulação, nome e Instituição)

Nome do professor - (Titulação, nome e Instituição)

APLICABILIDADE DA TOXINA BOTULÍNICA NAS DISFUNÇÕES TEMPOROMANDIBULARES: revisão de literatura

Karolina de Lima Rodrigues

RESUMO

O presente trabalho, por meio de uma revisão de literatura, tem o intuito de mostrar os efeitos da aplicabilidade da toxina botulínica nas disfunções temporomandibulares. A toxina botulínica tem um benefício renomado na área da estética, mas na odontologia, para o tratamento das DTMs, ainda está em discussão. As pesquisas foram realizadas nas bases de dados Lilacs, Pubmed/Medline, Scielo e ScienceDirect, no período de 1992 até 2021. Foram cruzados os termos “Disfunção temporomandibular”, “Myofascial Pain”, “Arthralgia”, “Botulinum Toxin”, tanto na língua inglesa como portuguesa. Portanto, podemos concluir que a TxB-A, é considerada uma alternativa de agente terapêutico dentro das dores causadas pelas DTMs.

Palavras-chave: Disfunção temporomandibular, Myofascial Pain, Arthralgia, Botulinum Toxin.

APPLICABILITY OF BOTULINUM TOXIN IN TEMPOROMANDIBULAR DISFUNCTIONS: literature review

ABSTRACT

The current work, through a literature review, has the intention to show the effects of the efficiency of botulinum toxin in temporomandibular disorders. Botulinum toxin has a reputed benefit in the area of aesthetics, but in dentistry, treatment of temporomandibular disorders, is still under discussion. The researches were carried out in Lilacs, Pubmed/Medline, Scielo and ScienceDirect, from 1992 to 2021. The terms “Temporomandibular dysfunction”, “Myofascial Pain”, “Arthralgia”, “Botulinum Toxin” are used both in English and Portuguese. Therefore, we can conclude that TxB-A is considered an alternative agent therapeutic for pain caused by TMDs.

Keywords: Disfunção temporomandibular, Myofascial Pain, Arthralgia, Botulinum Toxin.

1 INTRODUÇÃO

As Disfunções Temporomandibulares (DTMs) são uma série de desordens envolvendo músculos da mastigação, articulações temporomandibulares (ATMs) e estruturas associadas (DWORKIN ET AL,1992). Estudos mostram que a DTM acomete cerca de 70% da população em geral, principalmente mulheres na faixa etária de 20 a 40 anos (OKESON, 2008). A DTM é multifatorial e pode levar a importantes limitações funcionais dolorosas que merecem atenção profissional, em virtude do impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes, afetando negativamente o sono, trabalho e alimentação, especialmente dos indivíduos com Dor Miofascial (DMF) e a Artralgia da ATM (ARAÚJO; SILVEIRA, 2019).

No entanto, os recursos para o tratamento de DTM na maioria dos casos são conservadores e reversíveis, sendo a dieta livre de dor, placa oclusais, fisioterapia, laserterapia e farmacologia as principais terapias (ATARAN, 2017). Entre as opções farmacológicas e procedimentais de crescente interesse na literatura científica está a Toxina Botulínica (TxB). A TxB é uma neurotoxina produto da fermentação da bactéria anaeróbica e gram positiva *Clostridium Botulinum*, sua composição depende da espécie e sorotipo da bactéria. Ela é classificada em 7 cepas, nomeadas de A a G (COLHADO; BOEING, 2009). Em 2014 foi aprovado no Brasil o uso da toxina botulínica tipo A para fins odontológicos terapêuticos. A TxB bloqueia a liberação da acetilcolina na junção neuromuscular, causando paralisia do músculo e conseqüentemente o relaxamento muscular; além disso, estudos mostram que a TxB-A também tem um papel antinociceptivo, reduzindo a liberação de mediadores inflamatórios, que causam dor (HUAMANI; UEHARA, 2017).

Apesar da consagrada eficácia como terapêutica estética, a aplicabilidade da toxina botulínica no tratamento das DTMs ainda é uma questão de grande debate, com múltiplos trabalhos evidenciando resultados divergentes o que pode dificultar as decisões clínicas. Uma análise da literatura buscando investigar se a TxB deve ou não ser considerada uma opção terapêutica nas DTMs será benéfica aos clínicos e aos pacientes.

O presente trabalho objetiva revisar a literatura a respeito da aplicabilidade da TxB no tratamento das DTMs , investigar se a TxB deve ou não ser indicada.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão bibliográfica qualitativa, por meio de uma busca eletrônica, não sistemática, nas bases de dados Lilacs, Pubmed/Medline, Scielo e ScienceDirect, cruzando-se os seguintes descritores em língua inglesa e portuguesa: “Disfunção temporomandibular”, “Myofascial Pain”, “Arthralgia”, “Botulinum Toxin”. Foram incluídos artigos de revisão de literatura, meta-análise, estudos clínicos randomizados, além de livros pertinentes ao assunto, publicados no período de 1992 a 2020.

2 REVISÃO DE LITERATURA & DISCUSSÃO

2.1 TOXINA BOTULÍNICA – MECÂNISMO DE AÇÃO

A TxB é constituída de uma neurotoxina com 150 kD e proteínas acessórias resultando em um peso molecular final que varia de 300.000 a 900.000 kD (COLHADO *et al.*, 2009). A composição e o peso molecular total dependem do sorotipo e da espécie de *Clostridium botulinum* que o produzem. Comercialmente, as TxB dos tipos A e B são agentes biológicos cristalinos e estáveis, liofilizados, obtidos laboratorialmente e associados à albumina humana; essas toxinas são utilizadas, após restituição, em solução de NaCl a 0,9% (SIMPSON, 2013); (UNNO *et al.*, 2005). Independentemente do subtipo da neurotoxina, a sua forma isolada sempre será composta de uma cadeia proteica leve (50.000 Daltons) e uma pesada (100.000 Daltons), ligadas entre si por uma ponte dissulfeto (COLHADO *et al.*, 2009). A cadeia pesada é responsável pela internalização da TxB nas terminações colinérgicas pré-sinápticas, e a cadeia leve, um zinco endopeptidase, é responsável pelos seus efeitos neurotóxicos.

2.2 MECÂNISMO DE AÇÃO NEUROMUSCULAR

O princípio ativo da TxB inibe a liberação de acetilcolina, impedindo a contração muscular. Primeiramente, a toxina liga-se aos receptores da membrana pré-sináptica do terminal nervoso, que são responsáveis pela endocitose da neurotoxina e garante alta seletividade à TxB para sinapse colinérgica. Então a molécula é desmembrada em duas cadeias polipeptídicas por proteases presentes no terminal nervoso, cadeia leve e pesada. O sorotipo A tem maior porcentagem de clivagem. Após essa etapa, a cadeia leve é transportada

através da membrana de vesícula endocítica para o citosol, e se liga ao complexo proteico SANRE. Cada sorotipo se arranja a um ponto da proteína SNARE e nenhum atua no mesmo local. A clivagem previne a ancoragem da vesícula sináptica na superfície interna da membrana celular. E a TxB se liga a membrana neuronal, na terminação da junção neuromuscular. Ela desloca-se ao citoplasma do terminal axônico, onde ocorre o bloqueio de transmissão sináptica excitatória e, assim, provocando a paralisia nas fibras musculares (COLHADO, 2009; SALES, 2020).

2.3 MECÂNISMO DE AÇÃO ANTINOCICEPTIVO

Tem sido demonstrado que diferentes neurônios não-colinérgicos são capazes de internalizar tal toxina, levando ao bloqueio da liberação de seus neurotransmissores por mecanismo idêntico àquele observado no terminal colinérgico. Experimentos *in vitro* demonstraram que a TxB é capaz de prevenir a liberação de serotonina, dopamina, noradrenalina, glutamato, GABA, encefalina, glicina, substância P, ATP e peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) (MATAK et al, 2014).

Logo, experimentos pré-clínicos também atestam a capacidade da TxB em reduzir a liberação de neurotransmissores e/ou substâncias pró-inflamatórias. Em cultura de neurônios de gânglios da raiz sensitiva de embriões de ratos, a TxB inibiu a liberação de substância P; além de reduzir a liberação estimulada (mas não a basal) do CGRP em culturas de neurônios do gânglio trigeminal. Adicionalmente, a administração subcutânea prévia de TxB na pata de ratos atenuou significativamente a reação à dor inflamatória, e foi capaz de diminuir a liberação de glutamato pelo axônio periférico do nociceptor, bem como reduzir a atividade dos neurônios do corno posterior da substância cinzenta da medula espinhal (MATAK et al., 2014). Estudos também mostram que a administração periférica de TxB é capaz de reduzir a expressão aumentada de receptores TRPV1, TRPV2, TRPA1, bem como de canais de Na⁺ voltagem dependentes tipo 1.7 (Na_{v1.7}), nos terminais periféricos de nociceptores, em modelos animais de dores neuropáticas (MATAK et al., 2014). Analisados em conjunto, esses resultados admitem a hipótese de que existiram dois componentes no mecanismo antinociceptivo da ação periférica da TxB: (1) Inibição direta da liberação de neurotransmissor/neuromodulador pelo ramo periférico do axônio do nociceptor e/ou aumento do limiar de sua despolarização, ou seja, inibição da sensibilização periférica do receptor de dor. Tal inibição do receptor de dor seria também responsável por: (2) Redução indireta da sensibilização central do neurônio de segunda ordem da via nociceptiva (observada nas dores

crônicas), devido à redução da hiperatividade do neurônio periférico (AOKI & FRANCIS, 2011).

Adicionalmente, experimentos mostrando que a TxB seria capaz de agir de forma bilateral dentro do SNC, após sua injeção periférica unilateral, levantou a hipótese que a TxB, administrada periféricamente, poderia ser conduzida até o SNC via transporte axonal retrógrado, tendo como alvo a neurotransmissão das vias centrais de dor. Um dos achados pré-clínicos que atesta tal hipótese (ainda que de forma indireta) é o registro da presença da proteína SNAP-25 clivada dentro dos terminais axônicos centrais de neurônios sensoriais e motores, cujos terminais axonais periféricos encontravam-se próximos aos locais de injeção da TxB (MATAK et al, 2014). Resultados de imuno-histoquímica em cultura de neurônios motores confirmam o transporte retrógrado de TxB-A e E (RESTANI et al, 2012).

É importante destacar que os reais efeitos da TxB no SNC estão sob investigação, onde busca-se elucidar se a mesma, ao sofrer o transporte axonal retrógrado, permanece no terminal axonal, provocando a clivagem da SNAP-25 e/ou se a mesma seria capaz de sair do terminal neuronal (transcitose), indo agir em neurônios circunvizinhos (por ex.: neurônios de 2ª ordem da via nociceptiva) ou mesmo em células gliais. Em suma, as evidências encontradas até o momento indicam que a TxB é capaz de atuar como analgésico por induzir (GOBEL et al, 2001; AOKI, 2005):

- Redução da hiperatividade muscular;
- Redução da atividade excessiva do fuso muscular;
- Inibição da liberação dos neuropeptídeos nos tecidos periféricos e no SNC.

2.4 TOXINA BOTULÍNICA APLICADA A DOR MIOFASCIAL

A DMF é relacionada à dor de hiperfuncionamento dos músculos da mastigação (PATEL e COL., 2017), e identificada pela presença de pontos de gatilhos dolorosos que são desencadeados por hábitos parafuncionais, resultando na tensão da musculatura mastigatória, redução da articulação, limitações funcionais e dores de cabeça. Pacientes relatam que as dores são mal localizadas (AWAN, 2019). A DMF é uma condição com prevalência de 45% dos pacientes com DTM (DE LA TORRE CANALES, 2020). O tratamento para esta condição possui amplas alternativas conservadoras e multidisciplinares, tais quais: combinações de medicamentos, placas oclusais e fisioterapia (DE LATTE, 2003). Para alguns pacientes a condição da dor não é resolvida com os tratamentos citados anteriormente e, portanto, é indicado o tratamento com TxB como adjunto a outros medicamentos (EMBERG,

2011). Foram realizados estudos *in vivo* e *in vitro* sobre o efeito da TxB, desvendando seu uso terapêutico para alívio da dor miofascial devido a hiperatividade e espasmos dos músculos. Então, foi constatado que a toxina pode ser indicada tanto como agente terapêutico único, quando associado a outras medicações e/ou mecanismos para redução da tensão e hiperatividade muscular (MERAL,2019).

Outro estudo foi realizado no ano de 2017, por Petel e colaboradores, no intuito de avaliar a eficácia da TxB-A em aliviar o espasmo muscular e dor associada a DTM, no qual sucederam com dois grupos de pacientes participantes, o grupo 1 recebeu 85 unidades de toxina botulínica A, e no segundo grupo foi injetado um placebo com volume igual ao da toxina e com mesmo calibre de agulha. Os objetivos do estudo foram para avaliar a diminuição da dor relacionada a DTM, comparando a TxB e o placebo; a segurança de tratamento da toxina em relação ao placebo e por último avaliar se teve diminuição na sensibilidade a palpação dos músculos da mastigação (músculo masseter, músculo temporal e músculo pterigoide externo). Como resultado, obteve-se diminuição da dor relacionada à DTM, após 2 meses da injeção da TxB e com relação a dor aos músculos da mastigação, tanto o placebo quanto a toxina botulínica, tiveram o mesmo resultado com a diminuição da dor. Os autores concluíram no estudo, que a utilização da TxB para DTM, pode ser recomendada quando as outras opções de tratamento tiverem efeito negativo do esperado. De La Torre (2020) aponta em seu estudo que a toxina botulínica foi classificada pela *American Academy of Neurology* como tratamento nível B, ou seja, tratamento possivelmente eficaz. Portanto, a TxB deve ser reservada para casos refratários a tratamentos conservadores.

2.5 TOXINA BOTULÍNICA APLICADA A ARTRALGIA

A artralgia é uma inflamação da cápsula articular e do revestimento sinovial, acometendo mudanças nos componentes ósseos da articulação, permitindo dor e sensibilidade (POLUHA, 2019). Desse modo, foi realizado um estudo com a finalidade de buscar o efeito periférico de injeção intra-articular de TxB em inflamações da ATM de ratos. Assim, as articulações dos animais foram imunizadas com injeções de 10 µg de metilado bovino de albumina sérica (mBSA) com 15 µg solução salina tamponada de fosfato (PBS) no período de 7, 14 e 21 dias depois da última imunização. Por conseguinte, os pesquisadores obtiveram como resultado, a redução da hipernocicepcão induzida por artrite, confirmando a eficácia da redução inflamatória da ATM por meio da TxB. Assim, os resultados surgiram efeitos positivos e o efeito antinociceptivo envolve a redução da sensibilidade e ativação dos

neurônios (LORA, 2017). Portanto, os benefícios para injeção da TxB, são resultados de um efeito anti-inflamatório e nociceptivo, que caminham até o nervo periférico (BATIFOL, 2018). Logo, o alívio da dor surge poucos dias após a aplicação da toxina. Por isso, é importante considerar que, embora a TxB tenha propriedades inflamatórias, há outras opções como infiltrações de corticoides e artrocentese, com maior embasamento para tratamento de artralgia (VON LINDER, 2003).

3 CONCLUSÃO

Considerando-se as limitações e objetivos desse trabalho, pode-se concluir, baseado na literatura, que a TxB é uma alternativa terapêutica importante nas principais DTMs dolorosa. Logo, nos quadros de Dor Miofascial dos músculos mastigatórios, deve ser reservado para os pacientes refratários aos tratamentos ainda mais conservadores, utilizando-se aplicações únicas e doses baixas. Embora a TxB tenha propriedades anti-inflamatórias, mais estudos prospectivos clínicos são fundamentais antes da indicação em larga escala dessa terapia para o tratamento da Artralgia da ATM que hoje pode ser bem abordada por outras terapêuticas com o custo significativamente inferior a TxB e com maior embasamento científico.

REFERÊNCIAS

- AOKI KR, FRANCIS J. *Updates on the antinociceptive mechanism hypothesis of botulinum toxin A. Parkinsonism Relat Disord.* 2011;17 (Suppl 1):S28-33.
- AOKI KR. *Review of a proposed mechanism for the antinociceptive action of botulinum toxin type A. Neurotoxicol.* 2005;26(5):785-93.
- ARAÚJO IRS, da Silveira AS, Cardoso M, Tannure PN. Conhecimento de cirurgiões-dentistas sobre a relação entre disfunção temporomandibular e fatores oclusais. *Rev Odontol UNESP.* 2019.
- ATARAN R, BAHRAMIAN A, JAMALI Z, PISHAHANG V, SADEGHI Barzegani H, SARBAKSHSH P, YAZDANI J. *The Role of Botulinum Toxin A in Treatment of Temporomandibular Joint Disorders: A Review.* J Dent (Shiraz). 2017
- AWAN, K. H., Patil, S., ALAMIR, A. W. H., NAGARAJ, M., ARAKERI, G., CARROZZO, M., & Brennan, P. A. (2019). *Review: Botulinum toxin in the management of myofascial pain*

associated with temporomandibular dysfunction. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. doi:10.1111/jop.12822

BATIFOL D, HUART A, FINIELS PJ, NAGOT N, JAMMET P. *Effect of intra-articular Botulinum toxin injections on temporo-mandibular joint pain. J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 2018

COLHADO OCG, BOEING M, ORTEGA LB. Toxina botulínica no tratamento da dor. *Rev. Bras. Anestesiol. Campinas*. 2009; 59(3):366-381.

DE LA TORRE CANALES, G., ALVAREZ-Pinzon, N., MUÑOZ-Lora, V. R. M., VIEIRA Peroni, L., FARIAS Gomes, A., SÁNCHEZ-Ayala, A., RIZZATTI-BARBOSA, C. M. (2020). *Efficacy and Safety of Botulinum Toxin Type A on Persistent Myofascial Pain: A Randomized Clinical Trial. Toxins*, 12(6), 395.

DE LAAT, A .; STAPPAERTS, K .; PAPY, S. *Counseling and physical therapy as treatment for myofascial pain of the masticatory system*.

DWORKIN SF, LERESCHE L. *Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: review, criteria, examinations and specifications, critique. J Craniomandib Disord*. 1992;6(4):301-55.

ERNBERG, M., HEDENBERG-MAGNUSSON, B., LIST, T., & SVENSSON, P. (2011). *Efficacy of botulinum toxin type A for treatment of persistent myofascial TMD pain: A randomized, controlled, double-blind multicenter study. Pain*, 152(9), 1988–1996

GÖBEL H, HEINZE A, HEINZE-Kuhn K, AUSTERMANN K. *Botulinun toxin A in treatment of headache syndromes and pericranial pain syndromes. Pain*. 2001;91(3):195-9.

HUAMANI, M. A. U., MOREIRA, L. A., ARAÚJO, N. S. de, NAPIMOGA, M. H., JUNQUEIRA, J. L. C., & MIRANDA, M. E. (2017). *Use of botulinum toxin type a in temporomandibular disorder. RGO - Revista Gaúcha de Odontologia*, 65. J. OROFAC. *Pain* 2003 , 17 , 42-49.

LORA VR, CLEMENTE-NAPIMOGA JT, ABDALLA HB, MACEDO CG, CANALES GT, BARBOSA CM. *Botulinum toxin type A reduces inflammatory hypernociception induced by arthritis in the temporomadibular joint of rats. Toxicon*. 2017

MATAK I, LACKOVIĆ Z. *Botulinum toxin A, brain and pain. Prog Neurobiol*. 2014;119-120:39-59.

MERAL, S. E., TÜZ, H. H., & BAŞLARLI, Ö. (2019). *Evaluation of patient satisfaction after botulinum toxin A injection for the management of masticatory myofascial pain and dysfunction – A pilot study. CRANIO®*, 1–5.

OKESON, J.P. *Tratamento das desordens temporomadibulares e oclusão*. 4 ed. São Paulo: Artes Medicas, 2008. 500p.

PETEL AA, LERNER MZ, BLITZER A. *IncobotulinumtoxinA Injection for Temporomandibular Joint Disorder, Ann Otol Rhinol Layngol*. 2017

POLUHA, R. L., CUNHA, C. O., BONJARDIM, L. R., & CONTI, P. C. R. (2019). *Tmj Morphology Does Not Influence The Presence Of Arthralgia In Patients With Disc Displacement With Reduction: An Mri-Based Study*. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*.

RESTANI L, GIRIBALDI F, MANICH M, BERCSENYI K, MENENDEZ G, ROSSETTO O, et al. *Botulinum neurotoxins A and E undergo retrograde axonal transport in primary motor neurons*. *PLoS Pathog*. 2012;8(12):1-19.

SALES, Julianna Mendes et al. *Toxina botulínica como opção no tratamento da disfunção temporomandibular*. *SALUSVITA, Bauru*, v. 39, n. 1, p. 229-254, 2020.

SIMPSON L. *The life history of a botulinum toxin molecule*. *Toxicon*. 2013;68(1):40-59

UNNO EK, SAKATO RK; ISSY AM. *Estudo comparativo entre toxina botulínica e bupivacaína para infiltração de pontos-gatilho em síndrome dolorosa miofascial crônica*. *Rev Bras Anesthesiol*. 2005;55(2):250-5.

VON LINDERN, J. J., NIEDERHAGEN, B., BERGÉ, S., & APPEL, T. (2003). *Type A botulinum toxin in the treatment of chronic facial pain associated with masticatory hyperactivity*. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*