

TOXINA BOTULÍNICA COMO OPÇÃO NO TRATAMENTO DA DISFUNÇÃO TEMPOROMANDIBULAR

*Botulinic toxin as an option in treating
Temporomandibular Dysfunction*

Julianna Mendes Sales¹
Thuany Feitosa Afonso de Lavô¹
Sandra Aparecida Marinho²
Rodrigo Gadelha Vasconcelos²
Marcelo Gadelha Vasconcelos²

¹ Graduando(a) em Odontologia pela Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), Campus VIII, Araruna – Paraíba.

² Professor Doutor do curso de Odontologia da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), Campus VIII, Araruna – Paraíba.

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

RESUMO

Uma grande parcela de odontólogos está optando pelo uso de toxina botulínica (TxB) em seus pacientes. Sua aplicação é diversa, podendo tanto ser utilizada para fins estéticos, como terapêuticos. Em estudos preliminares, a TxB tem sido usada com sucesso para tratar várias síndromes de dor, incluindo o disfunção temporomandibular (DTM). O objetivo deste trabalho é discutir a aplicação da toxina botulínica como forma de tratamento das disfunções temporomandibulares, além de revisar alguns estudos e técnicas de aplicação. Trata-se de uma revisão de literatura, realizada no mês de janeiro de

Recebido em: 04/05/2020
Aceito em: 07/06/2020

2019, referente aos últimos cinco anos, por meio das bases de dados *online* PubMed/Medline, Lilacs e Scielo. Os descritores utilizados foram: *treatment* and *Botulinum toxins* and *disorders* and *temporomandibular joint* como mecanismo de busca, sendo selecionados apenas os disponíveis em sua versão completa (*Full Text*). Um total de 136 artigos foram levantados, sendo 118 no Pubmed, com 58 selecionados disponíveis em sua versão completa (*Full Text*), após uma cautelosa seleção sobre o assunto. No Lilacs, foram encontrados 12 artigos, dos quais apenas 6 condiziam com assunto, e no Scielo, foram encontrados 6 artigos, nos quais 5 eram duplicados e 1 não condizia com o assunto. Mesmo existindo outras soluções tradicionais disponíveis, a toxina botulíca pode ser um tratamento viável, seguro e eficaz para muitas disfunções da musculatura facial e oral, principalmente em casos refratários ao tratamento convencional.

Palavras-chave: Toxinas botulínicas; tratamento; transtornos da articulação temporomandibular.

ABSTRACT

The use of botulinum toxin by dentists, in their patients, increased in recent times. It's a diverse treatment, it can be used both in esthetic or therapeutic purpose. In previous studies, botulinum toxin has been used successfully in the treatment of several pathological pains, including temporomandibular joint (TMJ) dysfunction. To discuss botulinum toxin use as a treatment for temporomandibular joint (TMJ) dysfunction, also review some studies and application techniques. This paper is a review of a recent article in temporomandibular joint (TMJ) dysfunction treatment using botulinum toxin. The bibliographic research was done in January, 2019, in the last five years, through the online data bases PubMed / Medline, Lilacs and Scielo. The key words used in the search were "treatment" and "Botulinum toxin" and "dysfunction" and "temporomandibular ". Overall of 136 items were found. In the PubMed/Medline was found 118 papers and of those were selected only the available in Full text. After a careful selection on the papers about the subject, and limiting the search between the period from 1976 to 2019, 58 papers were chosen. In the other hand, on Lilacs, 12 papers were found, of which only 6 corresponded to the subject, and on the Scielo were found 6 papers in which 5 were duplicated and 1 did not agree to the subject. Even if other traditional solutions exists, the research shows that

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

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

botulinum toxin is a viable, safe and effective treatment for many facial and oral musculature dysfunctions, mainly in refractory cases to conventional treatment.

Keywords: *Botulinum toxin; treatment; disturb temporomandibular.*

INTRODUÇÃO

A aplicação da toxina botulínica (TxB) tornou-se uma ferramenta útil e significativa no controle das alterações orais e maxilofaciais. Sua utilização depende do conhecimento sobre o seu correto manuseio. Iniciou-se pelo uso estético, porém como fármaco, tem sido amplamente utilizada. A TxB bem empregada pode favorecer vários tipos de tratamento, sem consequências indesejáveis (KHANNA e JAIN, 2006; SANDRINI *et al.*, 2017).

A TxB é produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*, sendo que existem sete formas distintas desta neurotoxina (de A a G), que possuem toxicidades específicas, diferentes tempos de persistência nas células nervosas e diferentes potenciais. Entretanto, todos os sorotipos da TxB, fundamentalmente, atuam inibindo a liberação de acetilcolina. Esta toxina desenvolve uma fragilidade dose-dependente temporária da atividade muscular, deixando os músculos não funcionais, sem que haja efeitos sistêmicos (SPOSITO, 2009; AZAM *et al.*, 2015; CALIS *et al.*, 2019). Os tipos A (TxB-A) e B (TxB-B) são aplicados clinicamente em áreas específicas (TING P *et al.*, 2004; CALIS *et al.*, 2019).

O tipo mais conhecido é a TxB-A, por ser comumente utilizado por razões terapêuticas. BOTOX® (Allergan, Inc, USA) é o nome comercial da TxB-A, pioneira para uso cosmético e terapêutico, que é amplamente divulgada como sinônimo do procedimento, porém se trata apenas de um tipo comercial (MUNCHAU *et al.*, 2000). Podem-se encontrar no mercado outras marcas comerciais, como Dysport®, Xeomin®, Prosigne®, PurTox® e RT002 ou ReVan-ce (SMALL, 2013).

O tratamento com TxB é conservador, de efeito rápido e reversível, se empregada corretamente (HOQUE e MC ANDREW, 2009). Estudos relataram sua eficiência em casos de distúrbios dolorosos crônicos ou em pós-cirúrgicos, tornando-se uma opção no tratamento de disfunções temporomandibulares (DTMs), bruxismo, cefaleia tensional, sorriso gengival, sialorréia, espasmo hemifacial, hipertrofia massetérica, distonia oromandibular, blefaroespasma, neuralgia do trigêmeo e dor miofascial. Também atua como coadjuvante em

implantes dentários e cirurgias (HOQUE e MC ANDREW, 2009; JANKOVIC *et al.*, 2018).

Ainda existe uma falta de consenso na abordagem terapêutica para as DTMs, que são síndromes de dor multifatorial localizada nos maxilares e músculos da mastigação (VILLA *et al.*, 2018). As razões para essa falta de consenso no tratamento da DTM incluem sua apresentação clínica heterogênea e critérios diagnósticos ainda não bem estabelecidos, pelo fato de esta desordem ser, muitas vezes, semelhante clinicamente de outros distúrbios de dor facial, como sinusite crônica, fibromialgia, neuralgia do trigêmio, dor no pescoço crônica, dores de cabeça e enxaquecas (ATARAN *et al.*, 2017; RENAPURKAR *et al.*, 2018) Diante do exposto, o trabalho objetiva discutir a aplicação da TxB-A como opção de tratamento em DTM, o pós-operatório, suas principais contraindicações e efeitos colaterais, além de revisar alguns estudos e técnicas de aplicação.

METODOLOGIA

Este trabalho é uma revisão de literatura recente sobre a aplicação de TxB-A como forma de tratamento para DTM. A pesquisa bibliográfica foi realizada no mês de janeiro de 2019, por meio das bases de dados *online* PubMed/Medline, Lilacs e Scielo. A busca foi limitada aos últimos cinco anos. Os descritores utilizados foram *treatment and Botulinum toxins and disorders and temporomandibular joint*.

Como critérios de inclusão, foram buscados artigos escritos em inglês, espanhol e português, e aqueles que se enquadravam e apresentavam características relevantes ao objetivo do trabalho, como técnicas empregadas, músculos utilizados para aplicação, marca comercial, quantidade e posologia das doses aplicadas, tempo de utilização e duração da efetividade das injeções de TxB-A, além dos efeitos adversos apresentados pelos pacientes. Foram excluídos protocolos de estudo e artigos em que não havia citação de autores, que não disponibilizavam o resumo, além dos que não se referiram estritamente ao tema e apresentaram falta de clareza metodológica (sem especificação do número da amostra, via de administração das injeções, período de tratamento e posologia da medicação).

Além dos artigos levantados nas referidas bases de dados, também foram utilizadas algumas referências clássicas, (WIEGAND *et al.*, 1976; DUTTON, 1996; FREUND e SCHWARTZ, 1998; FREUND *et al.*, 1999; SIMONS *et al.*, 1999; LINDERN, 2001; FREUND e SCHWARTZ, 2003; FREUND *et al.*, 2003; TING P *et al.*, 2004; BAKKE *et al.*, 2005; KHANNA e JAIN, 2006; CLARK *et al.*, 2007;

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

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

KURTOGLU *et al.*, 2008; HOQUE e MC ANDREW, 2009; MELO *et al.*, 2011; ERNBERG *et al.*, 2011) mecanismo de ação, (MUNCHAU *et al.*, 2000; POPOFF *et al.*, 2001; AOKI *et al.*, 2005; SPOSITO, 2009; CHENG *et al.*, 2013; ARAÚJO, 2019) relacionadas à posologia (WIEGAND *et al.*, 1976; FREUND *et al.*, 1999; FREUND; SCHWARTZ, 2003), técnica (FREUND *et al.*, 1999; LINDERN, 2001; FREUND *et al.*, 2003; VON LINDERN, 2003; VASQUEZ-DELGADO *et al.*, 2004; SONG *et al.*, 2007; ARINCI *et al.*, 2009; GUARDA-NARDINI *et al.*, 2012; SMALL *et al.*, 2013), pré e pós operatório (KLEIN *et al.*, 2004; COLHADO *et al.*, 2009; SPOSITO, 2009; SMALL *et al.*, 2013) e efeitos colaterais, (WIEGAND *et al.*, 1976; DUTTON, 1996; LINDERN, 2001; BAKKE *et al.*, 2005; EMARA *et al.*, 2011; CHEN *et al.*, 2015; SUNIL DUTT *et al.*, 2015; BOGUCKI e KOWNACKA, 2016) em que não se enquadravam no período de tempo da busca, além de três livros.

RESULTADOS

Um total de 136 artigos foram encontrados, nas três bases de dados consultadas. No PubMed/Medline, foram levantados 118 trabalhos e destes, foram selecionados somente aqueles disponíveis em sua versão completa (*Full Text*), fazendo com que 58 fossem selecionados, após uma cautelosa seleção sobre o assunto, sendo 31 artigos com mais de cinco anos de publicação e 27 com menos de cinco anos. Destes 27, 10 eram ensaios clínicos (Quadro 1). No Lilacs foram encontrados 12 artigos, dos quais apenas 6 condiziam com assunto, e no Scielo, foram levantados 6 artigos, nos quais 5 eram duplicados e 1 não condizia com o assunto (Figura 1).

Quadro 1 - Estudos clínicos dos últimos cinco anos sobre TxB-A como tratamento em DTM, publicados no Pubmed.

| | | | | | | | | | | | |
|-------------------------------------|--|--|---|--|---|-------------------------------------|---|--|---|---|--|
| Pesquisa | CONNELLEY et al., 2017 | THOMAS et al., 2017 | ABBOUD et al., 2017 | PATEL et al., 2017 | ZHANG et al., 2016 | Pesquisa | VILLA et al., 2019 | PONS et al., 2019 | CALLIS et al., 2019 | YOSHIDA, 2018 | CHAURAND et al., 2017 |
| Diagnóstico | DTM de origem miofascial refratária associada ou não ao bruxismo | DTM de origem articular, associada a casos refratários de DTM de origem miofascial (Artrite da ATM e dor miofascial) | DTM de origem miofascial (Dor miofascial) | DTM de origem miofascial (Espasmo muscular) | DTM de origem miofascial (Dor miofascial) associada ao bruxismo | Diagnóstico | DTM de origem miofascial (Dor miofascial) | DTM de origem miofascial (Dor miofascial) | DTM de origem miofascial (Dor miofascial e hiperatividade muscular) | DTM de origem articular (Luxação condilar) | DTM de origem miofascial (Dor miofascial) |
| Nº de pacientes que receberam TxB-A | 71 | 30 | 25 | 20 | 10 | Nº de pacientes que receberam TxB-A | 28 | 6 | 9 | 32 | 11 |
| Dose total/Paciente | 100U | 75U | 85,4/ 81,4U | 170U | 50U | Dose total/Paciente | 150U | 140U | 100U | 3,2 aplicações de 50U | 60U |
| Marca comercial | BOTOX® | BOTOX® | BOTOX® | XEOMEEN® | - | Marca comercial | BO TOX® | BOTOX® | - | BOTOX® | XEOMEEN® |
| Escolha dos locais de punção | Pontos de punção pré-estabelecidos pelos autores, nos músculos | Palpação (Identificando os pontos gatilhos) | Palpação (Identificando os pontos gatilhos) | Controle eletromiográfico (Identificando os pontos gatilhos) | Palpação (Identificando os pontos gatilhos) | Escolha dos locais de punção | Palpação (Identificando os pontos gatilhos) | Laser Z-touch1 (Brainlab®, Munique®, Alemanha) para identificar os pontos gatilhos | Controle eletromiográfico (Identificando os pontos gatilhos) | Injeção na cabeça do côndilo | Pontos de punção nos músculos pré-estabelecidos pelos autores, |
| Músculos | Masseter (30U) Temporal (20U) Bilateral | Masseter (50U) Temporal (25U) | Masseter, Temporal, Digástrico e Pterigoideo medial | Masseter (50U), Temporal (25U), Pterigoideo lateral (10U) Bilateralmente | Masseter (25U) Bilateralmente | Músculos | Masseter (50U) Temporal (25U) Bilateral | Pterigoideo (20U) Masseter (30U) Temporal (20U) | Masseter (30U) Temporal (20U) Bilateral | Pterigoideo lateral Unilateral (50U) Bilateral (25U) | Masseter (30U) Bilateral |
| Período de tratamento | | | 1 ano | 4 meses | 6 meses | Período de tratamento | 3 meses | 11 meses | 6 meses | | 1 mês |
| Conclusão | Eficaz no tratamento | Tratamento adjuvante em casos refratários | Ótimo desempenho em dor miofascial localizada | Pode ser utilizado em casos refratários | O tratamento é eficaz na redução de forças oclusais | Conclusão | Método eficaz | Método eficaz | Método eficaz | Maior quantidade de TxB deve ser aplicada em pacientes com Parkinson e distonia oromandibular | Tratamento adjuvante em casos refratários |
| Avaliação da eficácia | - | EVA, pontos sensíveis, grau de sensibilidade, consistência da dieta e abertura bucal | - | EVA | Força oclusal | Avaliação da eficácia | Questionários, EVA, QV e IMC | Intensidade da dor, abertura máxima bucal e sons auriculares | EVA, força de mordida e abertura máxima bucal | - | EVA, abertura máxima bucal e algometria de pressão |
| Efeitos colaterais | Não | Não | Sorriso assimétrico (n=2 pacientes) | Não | Não | Efeitos colaterais | Não | Não | Não | Não | Não |

EVA- Escala visual analógica, IMC – Índice de massa corporal, QV – Qualidade de vida, U- Unidade biológica.

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

Tabela 1- Aplicação da TxB de acordo com o respectivo músculo.
 (WIEGAND *et al.*, 1976; FREUND *et al.*, 1999; FREUND *et al.*,
 2003; ABOUD *et al.*, 2017; CHAURAND *et al.*, 2017; CON-
 NELLY *et al.*, 2017 PONS *et al.*, 2018)

| MÚSCULO | DOSAGEM MÍNIMA | DOSAGEM MÁXIMA | MÚSCULOS DIREITO E ESQUERDO | NÚMERO DE PONTOS | DILUIÇÃO | TAMANHO DA AGULHA |
|----------------------------|-------------------|-------------------|-----------------------------------|--|-------------------------------------|------------------------------------|
| Masseter (intraoral) | 25U | 75U | Para os dois | 2 a 4 pontos | (100U para 1ml de NaCl 0,9%) | 2,5cm de calibre 30G |
| Masseter (transcutâneo) | 25U | 75U | Para os dois | 1 a 6 pontos | (100U para 1ml de NaCl 0,9%) | 1,25-1,9cm de calibre 30G |
| Temporal | 10U | 25U | Para os dois | 1 ponto mais profundo entre as fáscias e de 3 a 4 pontos distintos na parte mais superficial. | (100 U para 1ml de NaCl 0,9%) | 1,25-1,9cm de calibre 26-30G |
| Pterigoideo Medial | 5U | 25U | Para os dois | 2 a 3 pontos distintos | (100U para 1ml de NaCl 0,9%) | 4cm de calibre 27G |
| Pterigoideo Lateral | 7,5U | 10U | Para os dois | 1 ponto distinto | (100U para 1ml de NaCl 0,9%) | 4cm de calibre 27G |

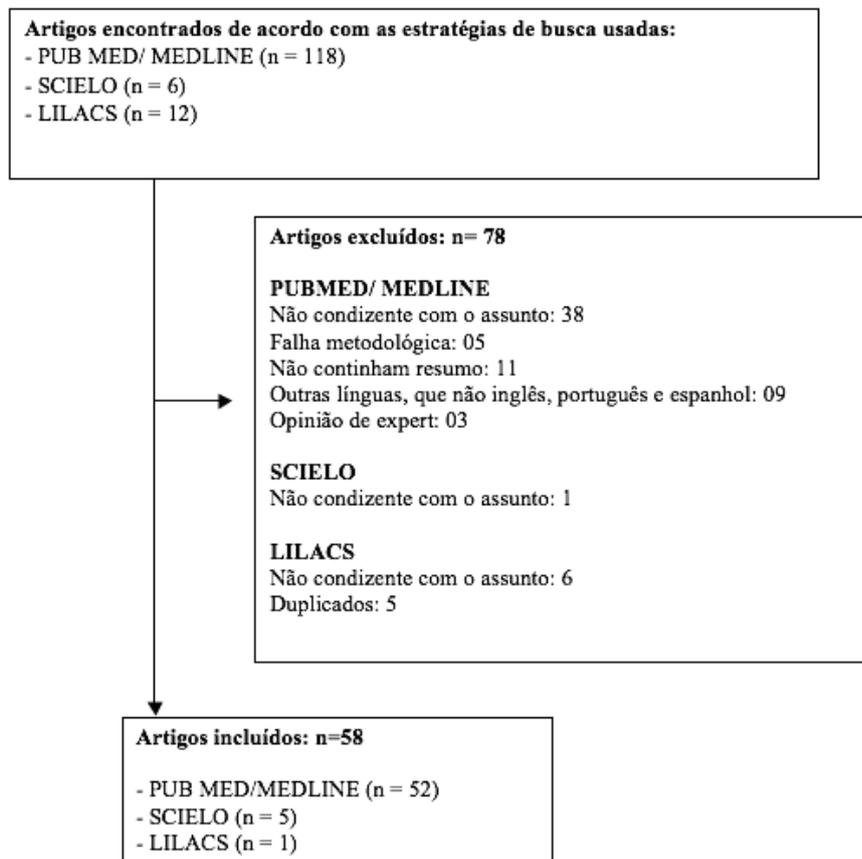


Figura 1 - Identificação e seleção dos artigos.

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

REVISÃO DE LITERATURA

O tratamento da DTM tem como objetivo a diminuição da sintomatologia dolorosa nos músculos e articulações e a reparação fisiológica da força, tensão muscular e articular adequadas (PIHUT *et al.*, 2017).

A abordagem terapêutica deve incluir tratamentos minimamente invasivos e reversíveis, destacando-se aconselhamento e controle comportamental, farmacoterapia (anti-inflamatórios esteroides/não esteroides, antidepressivos, relaxantes musculares, entre outros) (MELO *et al.*, 2011) fisioterapia, terapia oclusal e acupuntura. Alguns tratamentos propostos, como agulhamento a seco, injeções com anestésicos locais ou solução salina, *spray* frio para compressa e/ou estiramento muscular, tem como objetivo a inativação dos pontos-gatilho (*Trigger-points-TrP*) (LINDERN, 2001). Estes são pontos focais e hiper irritáveis, localizados no músculo esquelético, que pro-

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

duzem dor local e frequentemente acompanham distúrbios musculoesqueléticos crônicos. Sua formação é decorrente de traumas agudos ou micro traumas repetitivos que estimulam o desenvolvimento de estresse nas fibras musculares (SIMONS *et al.*, 1999). Tratamentos conservadores permitem alívio da sintomatologia dolorosa em 80% dos casos, contudo, 20% dos pacientes apresentam persistência dos sintomas dolorosos. Desta forma, são necessárias abordagens terapêuticas alternativas, das quais tem-se destacando a TxB-A (LINDERN, 2001).

A administração de TxB-A nos músculos mastigatórios tem sido relatada efetiva para DTM nos últimos anos (CLARK *et al.*, 2007; KURTOGLU *et al.*, 2008; ERNBERG *et al.*, 2011; OZETEL *et al.*, 2017; CALIS *et al.*, 2018). As quantidades de TxB-A a serem administradas são mínimas e oferecem um grande potencial no tratamento de uma variedade de desordens associadas a hiperatividade muscular (FREUND *et al.*, 1999). As toxinas A e B são aplicadas terapêuticamente em uma dose muito mais baixa que aquela que provoca doença (SPOSITO, 2009; OH e CHUNG, 2015).

MECANISMO DE AÇÃO DA TOXINA BOTULÍNICA

Em seu estado funcional, o cérebro encaminha mensagens elétricas aos músculos para exercerem seus movimentos fisiológicos. A acetilcolina é a substância responsável pela passagem da mensagem elétrica para o músculo (AOKI *et al.*, 2005). A TxB-A inibe a liberação de acetilcolina, e o músculo não recebe a mensagem para se contrair (MUNCHAU *et al.*, 2000; COUTO *et al.*, 2014; MOR N *et al.*, 2015; KEENAN *et al.*, 2015). Por isto, os espasmos musculares cessam ou decrescem após seu emprego, pois a toxina bloqueia a transmissão neuromuscular, por meio de um processo que atinge o terminal nervoso colinérgico, através da associação das propriedades de dispersão e difusão, e lá chegando, inicia seu mecanismo de ação (POPOFF *et al.*, 2001). Este processo é continuado pelo surgimento de novas terminações axônicas, resultando assim no restabelecimento da transmissão neuromuscular, necessitando assim, de novas aplicações ao decorrer do tratamento, por ser algo reversível (SPOSITO, 2009).

Em circunstâncias nas quais existem muitas contrações musculares, as propriedades da TxB-A tornam-se úteis clínica e terapêuticamente. Os sete tipos de desta neurotoxina são sintetizados como polipeptídios singulares inativos, liberados após lise da bactéria.

Proteases bacterianas desintegram a toxina, ativando-a em uma cadeia pesada e uma cadeia leve, unidas por uma ligação dissulfídrica (entre resíduos de cisteína) (SPOSITO, 2009). A TxB é absorvida pelo trato gastrointestinal, alcançando a corrente sanguínea e sendo transportada até os terminais neuromusculares. Se a via de infecção for através da pele lesionada, a toxina é transportada ao sistema linfático e daí entregue aos terminais neuromusculares. A afinidade pelo tecido nervoso é diversificada, sendo que o tipo A tem maior interação. É necessário que a toxina penetre o terminal nervoso para exercer seu efeito e esta transposição acontece em alguns segundos, por um mecanismo envolvendo as vesículas endocíticas/lisossomais, mediado por receptores (CHENG *et al.*, 2013; CHEN *et al.*, 2015; KIM *et al.*, 2015).

Este processo independe de cálcio, mas é dependente de energia e parcialmente, de estimulação nervosa. A TxB liga-se à membrana neuronal, na terminação nervosa em nível da junção neuromuscular, e desloca-se para o citoplasma do terminal axônico, onde bloqueia a transmissão sináptica excitatória, provocando paralisia flácida (ARAÚJO, 2019).

A TxB também desempenha um papel no alívio de dor pela inibição da liberação de peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) e da substância P, sendo estes neuropeptídeos associados ao mecanismo de sensação dolorosa. Além disso, quando aplicada em tecidos glandulares, atua no bloqueio da liberação de secreções salivares (SPOSITO, 2009).

TÉCNICAS DE APLICAÇÃO

A TxB é aplicada, geralmente, nos principais músculos responsáveis pela DTM, o masseter e temporal, (FREUND *et al.*, 2003; FREUND e SCHWARTZ, 2003) mas também pode ser aplicada nos músculos pterigoideos (VASQUEZ-DELGADO *et al.*, 2004; ARINCI *et al.*, 2009). A toxina é apresentada em frasco-ampola contendo 100U de toxina em pó liofilizada, que deve ser armazenada no congelador. No momento da aplicação, faz-se a diluição da mesma em solução salina 0,9% estéril sem conservante. Tipicamente, dilui-se cada frasco para injetáveis com 2 ou 4ml de solução salina, para preparar um estoque de 5 ou 2,5U/0,1mL, respectivamente (SONG *et al.*, 2007). Após sua reconstituição, o odontólogo deve seguir as recomendações do fabricante para o tempo de uso, evitando a perda de potência da TxB neste período (SMALL *et al.*, 2013). O manuseio e armazenamento da TxB dependem da orientação do fabrican-

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

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

te (GUARDA-NARDINI *et al.*, 2012) e o condicionamento mais comum é o gelo seco. Deve ser armazenada em uma temperatura de 2 a 8°C por até 24-36 meses no refrigerador, após reconstituída (SMALL, 2013).

As aplicações, além de serem realizadas nos músculos acometidos diretamente por espasmos ou dor, podem ser utilizadas nos músculos adjacentes, pois estes também podem ser acometidos (FREUND *et al.*, 2003; VASQUEZ-DELGADO *et al.*, 2004; SONG *et al.*, 2007; ARINCI *et al.*, 2009). Em alguns pacientes, a injeção da toxina é acompanhada por sedação intravenosa (diazepam, fentanil e quetamina); em outros, utiliza-se apenas uma analgesia com gelo ou cremes anestésicos tópicos (SONG *et al.*, 2007) (lidocaína e prilocaína, 2 horas antes do procedimento, se necessário, nas regiões da face, ou EMLA creme -benzocaína 20%, lidocaína 6% e tetracaína 4%- em torno de 15 a 20 minutos antes das aplicações). As aplicações podem ser extra (FREUND *et al.*, 1999; FREUND *et al.*, 2003) ou intraorais (LINDERN, 2001; VON LINDERN, 2003). São selecionadas as áreas musculares que apresentarem maior volume à palpação e as de maior hiperatividade em repouso, analisadas através de controle eletromiográfico (EMG), não necessariamente correspondendo às áreas de ponto-gatilho miofascial, ou selecionando através do sistema de navegação guiada a laser *Z-touch1* (Brainlab, Munique, Alemanha) (PONS *et al.*, 2018).

Não existe um consenso literário sobre medidas específicas das doses para a utilização de TxB-A, quanto à sua posologia. Esta é em unidades de atividade biológica (U), sendo que cada unidade é definida como a dose que se manifestou letal para 50% da amostra de animais testados, depois de uma injeção intraperitoneal (DE LA TORRE *et al.*, 2017; MALGORZATA *et al.*, 2017).

TOXINA BOTULÍNICA E DTM

Em um ensaio clínico randomizado, Zhang *et al.* (2016) avaliou a força de oclusão e a eficácia terapêutica do músculo masseter após a injeção intramuscular de TxB-A para o tratamento de 30 pacientes que apresentavam DTM associada ao bruxismo. Estes foram divididos em três grupos (n=10): o primeiro recebeu uma injeção intramuscular bilateral de 25U de TxB-A em cada masseter em três pontos distintos, o segundo recebeu injeção de solução salina no músculo masseter em três pontos distintos (placebo), e o terceiro, não recebeu injeções (controle). Todos os pacientes foram acompanhados por seis meses após o tratamento e não houve reações adversas. A força

oclusal na posição intercuspidal foi reduzida em todos os três grupos, com diferença significativa entre os grupos TxB-A e placebo, mas não entre o grupo controle e os outros dois. Contudo, após três meses de tratamento, a força oclusal significativamente aumentou no grupo TxB-A, mas permaneceu menor que antes do tratamento. A distribuição desigual de força oclusal foi reduzida em todos os três grupos, mas não significativamente. O tratamento da DTM com a TxB-A foi eficaz na redução da força oclusal e a intervenção psicológica desempenhou um papel importante no tratamento.

Patel *et al.* (2017) acompanharam e trataram durante quatro meses 20 pacientes, divididos em dois grupos: no primeiro, receberam 170U de TxB-A (XEOMEEN[®], Merz Pharma) nos músculos mastigatórios e, no segundo grupo, receberam aplicações de solução salina nos mesmos músculos mastigatórios (placebo). Nos pacientes que utilizaram TxB-A, a aplicação foi sob controle eletromiográfico, sendo injetado 50U em cada músculo masseter, 25U em cada músculo temporal e 10U em cada músculo pterigoideo lateral, utilizando agulha 27G. O grupo placebo não chegou a relatar melhora maior ou igual a 50%. O grupo TxB-A não apresentou efeitos adversos durante o estudo e relatou redução significativa na dor. Os autores concluíram que a TxB-A para DTM pode ser considerada opção em casos refratários.

Em um estudo clínico, Abboud *et al.* (2017) avaliaram a aplicação de injeções intramusculares de TxB-A (BOTOX[®], Allergan) em 25 pacientes que sofriam de dor miofascial crônica, a maioria (68%) do sexo feminino, com idade média de 46,5 anos. Estes foram acompanhadas por um ano e divididos em dois grupos: com dor miofascial local e com dor miofascial referida. Após identificação dos pontos-gatilho, realizou-se injeções transcutâneas, com a aplicação de 10U de TxB-A (diluída em 0,1ml de solução salina) em cada ponto, com uma agulha de 23G (0,6mm) de 30 mm de comprimento, utilizada para aplicação no músculo masseter, na porção anterior dos músculos temporal e no esternocleidomastóideo. Já no ventre posterior do digástrico e no músculo temporal, foi utilizada uma agulha de 27G (0,4mm) de 15 mm de comprimento. Como o músculo pterigoideo medial é de difícil acesso, foi utilizada uma agulha eletromiográfica de 27G (0,4mm) de 37mm. Na porção ântero-inferior do músculo temporal, a aplicação foi realizada em duas diferentes profundidades (uma superficial, na parte medial do arco zigomático e outra profunda, com a agulha em contato com a superfície óssea externa da parede lateral da órbita). Nenhum dos pacientes foi submetido à realização de fisioterapia em consultório e no quarto mês de acompanhamento, apenas 16 compareceram. Cada paciente recebeu uma

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

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

quantidade que variou de 30U a 180U, em um a seis músculos, uni ou bilateralmente. A média da quantidade de TxB-A injetada foi de 83,2U por paciente. Pacientes que relataram alcançar “*melhoria significativa*” receberam uma média de 85,4U em 3,3 músculos, enquanto os que reportaram “*melhoria moderada*” e “*sem melhoria*” após o tratamento, receberam, em média, 81,4U em 2,9 músculos. A diferença entre a quantidade de toxina injetada nos grupos não foi estatisticamente significativa ($p=0,792$ e $0,453$, respectivamente). Dois pacientes que receberam injeções no músculo masseter queixaram-se de sorriso assimétrico, mas nenhuma medida foi necessária, pois o efeito colateral desapareceu em três meses. Mais da metade dos pacientes relataram o retorno da dor em aproximadamente três meses após as injeções. Os autores concluíram que para dor miofascial local, a TxB-A apresentou um ótimo desempenho, já em pacientes com dor miofascial referida, a TxB-A não apresentou desempenho significativo.

O estudo de Thomas *et al.* (2017) foi composto por 52 pacientes ($n=30$ no grupo TxB-A, $n=22$, no grupo controle), sendo 48 (92,3%) do sexo feminino, que apresentavam dores de origem articular e muscular, e que foram submetidos a terapia inicial não cirúrgica (médica ou odontológica), à artroscopia da ATM, com ou sem injeção da TxB-A (BOTOX[®], Allergan) intramuscular, sem êxito na eliminação da dor miofascial. Além disso, 42 pacientes receberam injeções de Depo-medrol[®] (acetato de metilprednisolona) na inserção do tendão temporal. Dezoito pacientes realizaram procedimentos bilaterais ($n=12$ no grupo TxB-A) e 34 procedimentos unilaterais ($n=18$ no grupo TxB-A). As regiões examinadas foram os músculos masseter, temporal, tendão do músculo temporal e cápsula lateral da ATM, sendo a gravidade da dor à palpação em cada um desses locais, classificada como sem dor (0) leve (1), moderada (2) ou grave (3), calculando, assim, o grau de sensibilidade em cada ponto (leve, moderada ou severa). Antes da artroscopia, a TxB-A intramuscular foi injetada nos locais de maior grau de sensibilidade, nos músculos masseter e temporal. O grau da sensibilidade local serviu para ditar a quantidade de TxB-A injetada, com 5U em locais com sensibilidade leve, 10U em pontos moderados e 15U, em locais severos. Aplicaram até 50U no músculo masseter e 25U no temporal. O uso da injeção de Depo-medrol[®] no tendão temporal não levou a uma diferença significativa no escore de dor entre os dois grupos ($p=0,15$). Pacientes no grupo TxB-A tiveram uma diminuição significativamente maior no escore médio de dor ($p=0,04$) na EVA em comparação ao grupo controle (pontuação de 3,24 para o grupo TxB-A; pontuação de 1,13 para o grupo controle). Na análise de re-

gressão multivariada, o tratamento com TxB-A não foi significativo ($p=0,84$) e o escore de dor pré-operatória ($p=0,0007$) foi significativamente correlacionado com a mudança na dor observada. Concluíram que a TxB-A pode ser utilizada no tratamento adjuvante no manejo da dor miofascial refratária.

Chaurand *et al.* (2017) verificaram a eficácia do uso da TxB-A em DTM relacionada à dor miofascial dos músculos masseter e temporal, em 11 pacientes. Um mês de tratamento conservador (massagem, técnicas de relaxamento, bolsas de calor, dieta alimentar pastosa e Celecoxib 100mg) foi prescrito para todos os pacientes, as medidas de eficácia foram novamente realizadas, e posteriormente, os pacientes receberam as injeções de TxB-A (XEOMEEN[®], Merz Pharma). Uma seringa de insulina de 1mL com uma agulha hipodérmica foi utilizada para as aplicações de 60U bilateralmente (10U na região inferior do masseter, próximo ao ângulo mandibular e 10U na região superior do masseter, próximo do arco zigomático, e 10U no temporal). O tratamento com TxB-A foi realizado durante um mês, e após isto as medidas de eficácia foram registradas. Após um mês dos dois tratamentos (terapia conservadora e injeção de TxB-A), a diminuição da intensidade da dor foi avaliada por meio de duas técnicas: EVA e algometria de pressão. O alívio da dor foi significativamente mais pronunciado em pacientes que receberam terapia com TxB-A, porém tanto a terapia conservadora quanto as injeções de TxB-A mostraram redução nos escores de dor em comparação com o valor inicial e nenhuma reação adversa foi relatada.

Connelley *et al.* (2017) avaliaram 71 pacientes com diagnóstico de DTM associado ou não ao bruxismo, refratário ao tratamento convencional (aparelhos orais, fisioterapia, etc.) que receberam injeções de BOTOX[®] (Allergan) nos músculos temporal e masseter bilaterais em sessão única, com dose total de 100U em toda a face. A TxB-A foi diluída em solução salina estéril (100U/4 ml de solução salina estéril). Em cada músculo foram selecionados três pontos ao longo da porção inferior do masseter, e dois pontos ao longo da porção ântero-superior do temporal, com injeção de 10U de TxB-A em cada ponto, utilizando uma seringa de 5ml e agulha de 30G. A agulha era inserida no tecido mole até encostar no osso e, em seguida, esta era retirada aproximadamente de dois a quatro milímetros, para que a ponta ativa estivesse no músculo no momento em que o líquido fosse injetado. Dos 71 pacientes, 55 (77%) relataram redução subjetiva da dor e/ou melhora da função. Indivíduos com diagnóstico concomitante de bruxismo relataram melhora significativa em relação aos indivíduos sem bruxismo (87% vs. 67%; $p=0,042$). Indivíduos com comorbidades psiquiátricas relacionadas ao estresse e bruxismo tive-

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

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

ram um benefício significativamente maior do que os com comorbidades psiquiátricas relacionadas ao estresse isoladamente ($p=0,027$).

Yoshida (2017) avaliou a aplicação de TxB-A em 32 pacientes (19 mulheres e 13 homens) diagnosticados com luxação recorrente da ATM, sendo estes divididos em dois grupos: no primeiro (grupo neurogênico), os pacientes (8 mulheres e 12 homens) possuíam doença de Parkinson ou distonia oromandibular e luxação da ATM, e no segundo (grupo habitual), composto apenas por indivíduos com luxação recorrente da ATM (11 mulheres e 1 homem). As injeções foram administradas intraoralmente, na cabeça inferior do músculo pterigoideo lateral, onde cada paciente recebeu cerca de 3,2 aplicações. Utilizou-se um frasco de 50U (BOTOX®, Allergan) para cada paciente. Se a luxação ocorresse unilateralmente, as 50U eram injetadas na cabeça inferior do músculo pterigoideo lateral no lado luxado, e se a luxação ocorresse bilateralmente, 25U eram administradas nos músculos de cada lado. Para pacientes com distonia oromandibular, a dose de TxB-A foi determinada de acordo com o volume dos músculos-alvo e a força da contração muscular. Foram necessárias mais injeções nos casos de luxação neurogênica da ATM em relação aos que possuíam luxação habitual, sem hiperatividade muscular.

No estudo de Calis *et al.* (2019) foram selecionados 25 pacientes diagnosticados com DTM e tratados do modo convencional. Contudo, nove pacientes (4 homens e 5 mulheres) refratários receberam injeções de TxB-A por três meses, com aplicação de 20U em cada músculo temporal e 30 U em cada músculo masseter (totalizando 100U). Os pacientes foram acompanhados durante os seis meses do tratamento, sem relatos de efeitos colaterais e com significativa diminuição da dor. Após o tratamento, a força de mordida permaneceu a mesma em duas pessoas, em quatro pacientes a força de mordida diminuiu e em três pessoas aumentou.

Pons *et al.* (2019) avaliaram durante 11 meses seis pacientes (5 mulheres e 1 homem) com DTM miogênica persistente, os quais foram tratados com injeções intramusculares de TxB-A (BOTOX®, Allergan), guiadas através de ressonância magnética de toda a cabeça em cortes axiais e o sistema de navegação guiada a laser Z-touch1 (Brainlab®, Munique®, Alemanha), que auxiliou na aplicação de 20U em cada músculo pterigoideo, 30U em cada masseter e 20U em cada temporal. Foi observada melhora da dor em 66,7% dos pacientes, sendo que não houve intensificação dos sintomas, nem complicações ou eventos adversos após as injeções durante o período do estudo.

Villa *et al.* (2019), em seu estudo com 28 pacientes (17 mulheres e 11 homens) que sofriam DTM, que receberam injeções de TxB-A nos músculos temporal (25U) e masseter (50U), bilateralmente,

totalizando em 150U, verificaram que todos os pacientes relataram melhorias significativas na qualidade de vida e nos escores EVA no primeiro e terceiro mês após a primeira injeção.

PÓS-OPERATÓRIO

Algumas orientações após o uso devem ser seguidas para que não haja migração da TxB, como não repousar deitado nas quatro horas seguintes à aplicação, não manipular a área tratada, evitar ingestão de álcool, evitar prática de atividade física e exposição ao sol. Pode ser realizada compressa de gelo no local da injeção, por 10 a 15 minutos e a cada 1-2 horas, em caso de edema (COLHADO *et al.*, 2009; SPOSITO *et al.*, 2009; CALIXTRE *et al.*, 2015; CONNELLY *et al.*, 2017).

Os efeitos clínicos podem ocorrer em um período de um a sete dias após a administração, sendo mais comumente notados entre um a três dias. Segue-se um período (entre uma e duas semanas) de efeito máximo e então os níveis atingem um patamar moderado, até que ocorra a recuperação completa do nervo já que os receptores nervosos presentes no músculo ficam inativados pela TxB-A, porém novos receptores nervosos surgem, fazendo com que o músculo receba estímulo nervoso novamente, em um período entre três a seis meses (COLHADO *et al.*, 2009; SPOSITO *et al.*, 2009).

CONTRAINDICAÇÕES

A terapêutica com TxB é contraindicada para pacientes que sofrem de doenças neuromusculares como miastenia gravis, distúrbio de transmissão neuromuscular associado com fraqueza e fadiga anormais ao exercício e síndrome de Lambert Eaton (KLEIN *et al.*, 2004), doença autoimune adquirida, muitas vezes associada ao adenocarcinoma de pulmão. Ambas as doenças diminuem a liberação de acetilcolina no sítio pré-sináptico da placa neural. Mulheres grávidas e/ou em período de lactação e pacientes que possuem reações alérgicas à toxina ou a seus constituintes (BARBOZA *et al.*, 2017) (principalmente albumina) também estão contraindicados a receberem injeções de TxB (MARCIANO *et al.*, 2014).

Alguns medicamentos que atuam na junção neuromuscular, como aminoglicosídeos, quinidina, bloqueadores de canal de cálcio, e penicilamina são contraindicados, pois podem interagir com a TxB e impedir a sinalização neuromuscular, e conseqüentemente,

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

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

potencializar os efeitos da TxB (SMALL, 2013; BOGUCKI e KOWNACKA, 2016)

EFEITOS COLATERAIS

Os efeitos colaterais são transitórios, desaparecendo algumas semanas após as aplicações, e estão relacionados com a frequência e quantidade da dose. Pode-se observar hipotensão, náusea, vômito, disfagia, diminuição do controle do esfíncter, prurido e síndrome semelhante à gripe, dor de cabeça transitória, fraqueza muscular e desenvolvimento de tolerância, além da produção de anticorpos neutralizantes (IgG) contra TxB-A (em injeções superiores a 200U, administradas em uma única vez, ou em injeções repetidas no prazo de um mês após a sessão de tratamento). Outros efeitos, como dificuldade na articulação das palavras e falta de controle da salivação (LINDERN *et al.*, 2001), embora raros, foram relatados (LINDERN *et al.*, 2001; EMARA *et al.*, 2011; SUNIL DUTT *et al.*, 2015; CHEN *et al.*, 2015).

Efeitos colaterais a distância também pode ocorrer. O mais significativo é fraqueza muscular generalizada em músculos distantes do local da injeção (DUTTON, 1996). Isto pode ser explicado devido à disseminação hematogênica da TxB ou devido a um rápido transporte retrógrado da droga para as células do corno anterior da medula espinhal, após quatro dias da injeção intramuscular (WIEGAND *et al.*, 1976). Se houver uma sobredosagem acidental, existe uma antitoxina que, se aplicada dentro de algumas horas, neutralizará a toxina (BAKKE *et al.*, 2005).

DISCUSSÃO

O uso da TxB-A é amplo e promissor para o tratamento de DTM, visto que a sua atuação diminui a sintomatologia dolorosa, auxilia na distribuição adequada das forças oclusais. Ela é considerada uma opção para pacientes refratários que não respondem de maneira eficiente ao uso de fármacos, ou não se dispõem a realizar cirurgia. Além disso, é uma alternativa segura e reversível (ZANG *et al.*, 2016; PATELL *et al.*, 2017; ABOUD *et al.*, 2017; THOMAS *et al.*, 2017; CHAURAND *et al.*, 2017; CONNELLY *et al.*, 2017; YOSHIDA *et al.*, 2018; PONS *et al.*, 2018; VILLA *et al.*, 2018). Estudos clínicos dos últimos cinco anos não relataram grávidas em trabalhos com aplicação de TxB-A, porém houve estudos com pacientes que apre-

sentavam condições crônicas, como a doença de Parkinson e distonia oromandibular, que receberam injeções de TxB-A, sem efeitos colaterais, apesar de segundo Yoshida *et al.* (2018) estes pacientes necessitarem de uma maior dosagem de TxB, quando comparados a pacientes sistemicamente normais (YOSHIDA *et al.*, 2018), também não foi relatado efeitos adversos em pacientes idosos que também realizaram o uso da toxina, (ABBOUD *et al.*, 2017). Um único estudo (ABBOUD *et al.*, 2017) relatou efeitos colaterais transitórios (3 meses), que foram a presença de sorriso assimétrico em dois pacientes tratados com TxB, não necessitando de nenhuma intervenção, possivelmente esses efeitos colaterais podem ter sido decorrentes de erros na técnica de aplicação pelo operador.

Os trabalhos discutidos neste artigo abordaram em sua maioria, a TxB-A como terapia para DTM's de origem miofascial (ZANG *et al.*, 2016; PATELL *et al.*, 2017; ABBOUD *et al.*, 2017; CHAURAND *et al.*, 2017; CONNELLY *et al.*, 2017; CALIS *et al.*, 2018; PONS *et al.*, 2018; VILLA *et al.*, 2018), e apenas dois ensaios clínicos avaliaram a TxB-A como terapia para DTM's de origem articular ambos os artigos demonstraram a eficácia da TxB-A, porém relataram que a sua utilização deve ser como tratamento adjuvante para casos refratários (THOMAS *et al.*, 2017; YOSHIDA *et al.*, 2018). Devido ao número muito baixo de ensaios clínicos que abordam pacientes com DTM de origem articular é inviável estabelecer algum parâmetro para o uso da TxB-A nestes casos.

A metodologia adotada pelos trabalhos é muito distinta, o que torna inviável a comparação de resultados. Existem muitas variantes no tratamento com TxB, pois não se tem um protocolo específico de cada técnica, o tipo de seringa e a agulha utilizada podem variar, a diluição da toxina na solução salina, a marca comercial (a forma molecular, de armazenamento, embalagem, diluição, aplicação e pH são diferentes), o tempo do tratamento, a demarcação dos pontos de injeção, os músculos aplicados e a quantidade de U por pontos de injeção(ZANG *et al.*, 2016; PATELL *et al.*, 2017; ABBOUD *et al.*, 2017; THOMAS *et al.*, 2017; CHAURAND *et al.*, 2017; CONNELLY *et al.*, 2017; YOSHIDA *et al.*, 2018; CALIS *et al.*, 2018; PONS *et al.*, 2018; VILLA *et al.*, 2018). Além destas variações da toxina, ainda se tem dificuldades em relação à DTM, devido esta ser uma doença polissomática, que engloba disfunções articulares e musculares, de difícil diagnóstico e tratamento, já que a mesma pode ter múltiplas origens (PONS *et al.*, 2018).

A maioria dos ensaios clínicos optou pela marca comercial BOTOX®, da empresa Allergan, por ser pioneira e única considerada biológica (ZANG *et al.*, 2016; ABBOUD *et al.*, 2017; THOMAS *et*

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

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

al., 2017; CONNELLY *et al.*, 2017; YOSHIDA *et al.*, 2018; CALIS *et al.*, 2018; PONS *et al.*, 2018; VILLA *et al.*, 2018). Porém, dois ensaios utilizaram a marca comercial XEOMEEN®, da empresa Merz Pharma (PATELL *et al.*, 2017; CHAURAND *et al.*, 2017). Em todos os ensaios clínicos a TxB apresentou bom desempenho, contudo não existem estudos randomizados comparando o desempenho das diferentes marcas comerciais de TxB-A, para o tratamento de DTM.

Thomas *et al.* (2017) foi o primeiro estudo que avaliou o desempenho do uso da TxB concomitantemente com a artroscopia, para casos refratários de dor miofascial em pacientes com DTM. Portanto, ainda se faz necessário um maior número de estudos randomizados que examinem esta condição.

O tempo de acompanhamento dos estudos variou de um mês a um ano, (ZANG *et al.*, 2016; PATELL *et al.*, 2017; ABOUD *et al.*, 2017; THOMAS *et al.*, 2017; CHAURAND *et al.*, 2017; CONNELLY *et al.*, 2017; YOSHIDA *et al.*, 2018; CALIS *et al.*, 2018; PONS *et al.*, 2018; VILLA *et al.*, 2018), o que é considerado um período curto, já que muitas vezes a DTM é persistente e o efeito da TxB no músculo estriado esquelético é limitado, durando em média três meses (SPOSITO *et al.*, 2009).

Diferentes métodos de avaliação da eficácia da diminuição da dor também foram analisadas e a mais comum foi a EVA, (PATELL *et al.*, 2017; THOMAS *et al.*, 2017; CHAURAND *et al.*, 2017; CALIS *et al.*, 2018; PONS *et al.*, 2018; VILLA *et al.*, 2018) seguida pela abertura máxima interincisiva (THOMAS *et al.*, 2017; CHAURAND *et al.*, 2017). Também foram avaliadas, nestes pacientes, a força oclusal (ZANG *et al.*, 2016), o número de pontos sensíveis, o grau de sensibilidade, a consistência da dieta tolerada (THOMAS *et al.*, 2017), algometria de pressão (CHAURAND *et al.*, 2017) e sons auriculares (PONS *et al.*, 2018).

Existem poucos estudos na literatura que, de fato, comprovem que a TxB-A, poderia substituir o tratamento convencional, sendo que a maioria das pesquisas afirma que ela é capaz de atenuar a sintomatologia da DTM. Porém ainda permanecem muitas questões não estabelecidas, como a quantidade ideal das doses para cada tipo de DTM, se há interferências de doenças sistêmicas ou em gestantes, quanto a eleição da marca comercial, o período de eficácia do tratamento, e se há inevitabilidade de uma nova aplicação, estes fatores fazem com que o uso deste fármaco seja a segunda escolha para o tratamento da DTM e seja utilizado apenas como adjuvante ou em casos refratários. Embora seja necessário um maior número de pesquisas sobre este assunto, isto não é um motivo para a contra-indicação da TxB, visto que o benefício que se oferece ao paciente é

menor que o risco, (ZANG *et al.*, 2016; PATELL *et al.*, 2017; ABBOUD *et al.*, 2017; THOMAS *et al.*, 2017; CHAURAND *et al.*, 2017; CONNELLY *et al.*, 2017; YOSHIDA *et al.*, 2018; CALIS *et al.*, 2018; PONS *et al.*, 2018; VILLA *et al.*, 2018) por seu efeito ser transitório.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir da literatura pesquisada, pode-se verificar que a TxB-A apresenta-se como uma alternativa terapêutica viável para pacientes portadores de DTM, principalmente nas de origem miofascial. Contudo, esta não deve ser a primeira opção de tratamento, pois os meios tradicionais ainda estão mais respaldados pela literatura. Entretanto, a TxB-A está indicada para casos refratários ou como coadjuvante. Por ser um miorrelaxante potente e específico, ela irá promover o relaxamento dos músculos mastigatórios, diminuindo a dor e possibilitando uma função mandibular apropriada. Apesar da eficácia da TxB-A, ainda são necessários mais estudos com maiores tempos de acompanhamento dos pacientes. Contudo, não se pode desprezar nenhuma alternativa na busca de alívio e solução da dor, para assim melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

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

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

REFERÊNCIAS

ABBOUD, W.A.; HASSIN-BAER, S.; JOACHIM. M.; GIVOL, N.; YAHALOM, R. Localized myofascial pain responds better than referring myofascial pain to botulinum toxin injections. **International journal of oral and maxillofacial surgery**, Denmark, v.46, n.11, p.1417-1423, 2017.

AOKI, K. R. Review of a proposed mechanism for the antinociceptive action of botulinum toxin type A. **Neurotoxicology**, Philadelphia, v.26, n.5, p.785-793, 2005.

ARAÚJO, S.F. Uma revisão sobre a toxina botulínica. [citado em 22 de jan 2019] Disponível em: <http://farmaceuticoonline.blogspot.com/2008/01/uma-revisao-sobre-toxina-botulnica.html>

ARINCI, A.; GÜVEN, E.; YAZAR, M.; BAŞARAN, K.; KEKLIK, B. Effect of injection of botulinum toxin on lateral pterygoid muscle used together with the arthroscopy in patients with anterior disk displacement of the temporomandibular joint. **Kulak burun boğaz ihtisas dergisi**, Turkey, v.19, n.3, p.122-129, 2009.

ATARAN, R. et al. The Role of Botulinum Toxin A in Treatment of Temporomandibular Joint Disorders: A Review. **Journal of dentistry**, Shīrāz, v.18, n.3, p.157-164, 2017.

AZAM, A.; MANCHANDA, S.; THOTAPALLI, S.; KOTHA, SB. BOTOX Therapy in Dentistry: A Review. **Journal of international oral health**, India, v.7, n.2, p.103-105, 2015.

BAKKE, M.; MOLLER. E.; WERDELIN, L. M.; DALAGER, T.; KITAI. N.; KREIBORG, S. Treatment of severe temporomandibular joint clicking with botulinum toxin in the lateral pterygoid muscle in two cases of anterior disc displacement. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology**

oral radiology, and endodontics, United States, v.100, n.6, p.693-700, 2005.

BARBOZA, C.; BARBOZA, J. R. **Toxina botulínica em odontologia**. 1. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.

BOGUCKI, Z. A.; KOWNACKA, M. Clinical Aspects of the Use of Botulinum Toxin Type A in the Treatment of Dysfunction of the Masticatory System. **Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University**, Poland, v.25, n.3, p.569-573, 2016.

CALIS, A. S.; COLAKOGLU, Z.; GUNBAY, S. The use of botulinum toxin-a in the treatment of muscular temporomandibular joint disorders. **Journal of stomatology, oral and maxillofacial surgery**, France, 2019 [citado em 20 de jan 2019] <https://doi.org/10.1016/j.jormas.2019.02.015>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S246878551930059X?via%3Dihub>

CALIXTRE, L. B.; MOREIRA, R. F.; FRANCHINI, G. H.; ALBURQUERQUE-SENDÍN, F.; OLIVEIRA, A. B. Manual therapy for the management of pain and limited range of motion in subjects with signs and symptoms of temporomandibular disorder: a systematic review of randomised controlled trials. **Journal of oral rehabilitation**, England, v.42, n.11, p.847-861, 2015.

CHAURAND, J.; PACHECO-RUÍZ, L.; OROZCO-SALDÍVAR, H.; LÓPEZ-VALDÉS, J. Efficacy of botulinum toxin therapy in treatment of myofascial pain. **Journal of oral Science**, Japan, v. 59, n.3, p.351-356, 2017.

CHEN, Y. W.; CHIU, Y. W.; CHEN, C. Y.; CHUANG, S. K. Botulinum toxin therapy for temporomandibular joint disorders: a systematic review of randomized controlled trials. **International journal of oral and maxillofacial surgery**, Denmark, v.44, n.8, p.1018-1026, 2015.

CHENG, J. et al. SNARE proteins are essential in the potentiation of NMDA receptors by group II metabotropic glutamate receptors. **The Journal of physiology**, London, v.591, n.16, p.3935-3947, 2013.

CLARK, G. T.; STILES, A.; LOCKERMAN, L. Z.; GROSS, S. G. A critical review of the use of botulinum toxin in orofacial pain disorders. **Dental clinics of North America**, Philadelphia, v.51, n.1, p.245-261, 2007.

COLHADO, O. C.; BOEING, M.; ORTEGA, L. B. Toxina Botulínica no Tratamento da Dor. **Revista brasileira de anestesiologia**, Rio de Janeiro, v.59, n.3, p.366-381, 2009.

CONNELLEY, S. T. et al. Clinical outcomes of BOTOX injections for chronic temporomandibular disorders: do we understand how BOTOX works on muscle, pain, and the brain? **International journal of oral and maxillofacial surgery**, Denmark, v.46, n.3, p.322-327, 2017.

COUTO, R. Uso da toxina botulínica em odontologia. 2014. [citado em 12 de jan 2019] Disponível em: <http://www.drcouto.com.br/uso-datoxina-botulinica-em-odontologia/>.

DE LA TORRE, C. G.; CÂMARA-SOUZA, M. B.; DO AMARAL, C. F.; GARCIA, R. C.; MANFREDINI, D. Is there enough evidence

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

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

to use botulinum toxin injections for bruxism management? A systematic literature review. **Clinical oral investigations**, Berlin, v.21, n.3, p.727-734, 2017.

DUTTON, J. J. Botulinum-A toxin in the treatment of craniocervical muscle spasms: short and long-term, local and systemic effects. **Survey of ophthalmology**, New York, v.41, n.1, p.51-65, 1996.

EMARA, A. S.; FARAMAWAY, M. I.; HASSAAN, M. A.; HAKAM, M. M. Botulinum toxin injection for management of temporomandibular joint clicking.

International journal of oral and maxillofacial surgery, Denmark, v.42, n.6, p.759-764, 2013.

ERNBERG, M.; HEDENBERG-MAGNUSSON, B.; LIST, T.; SVENSSON, P. Efficacy of botulinum toxin type A for treatment of persistent myofascial TMD pain: a randomized, controlled, double-blind multicenter study. **Pain**, United States, v.152, n.9, p.1988-1996, 2011.

FREUND, B.; SCHWARTZ, M. Intramuscular injection of botulinum toxin as an adjunct to arthrocentesis of the temporomandibular joint: preliminary observations. **The British journal of oral & maxillofacial surgery**, Scotland, v.23, n.5, p.351-352, 2003.

FREUND, B.; SCHWARTZ, M. Temporal relationship of muscle weakness and pain reduction in subjects treated with botulinum toxin A. **Pain**, United States, v.4, n.3, p.159-165, 2003.

FREUND, B. et al. The use of botulinum toxin for the treatment of temporomandibular disorders: preliminary findings. **International journal of oral and maxillofacial surgery**, Denmark, v.57, n.8, p.916-920, 1999.

FREUND, B.; SCHWARTZ, M. The use of botulinum toxin for the treatment of temporomandibular disorder. **Journal of international oral health**, India, v.88, n.2, p.32-37, 1998.

GUARDA-NARDINI, L.; STECCO, A.; STECCO, C.; MASIERO, S.; MANFREDINI, D. Myofascial pain of the jaw muscles: comparison of short-term effectiveness of botulinum toxin injections and fascial manipulation technique. **Cranio: the journal of craniomandibular practice**, England, v.30, n.2, p.95-102, 2012.

HOQUE, A.; MCANDREW, M. Use of botulinum toxin in dentistry. **New York State Dental Journal**, New York, v.75, n.6, p.52-55, 2009.

JANKOVIC, J. An update on new and unique uses of botulinum toxin in movement disorders. **Toxicon : jornal oficial da Sociedade**

Internacional de Toxinologia, England, v.147, n.1, p.84-88, 2018.

KEENAN, J. R. Unclear results for the use of botulinum toxin therapy for TMD pain. **Evidence-based dentistry**, England, v.16, n.4, p.122, 2015.

KHANNA, S.; JAIN, S. BOTOX: the poison that heals. **International dental journal**, England, v.56, n.6, p.356-358, 2006.

KIM, D.; LEE, S.; AHNN, J. Botulinum Toxin as a Pain Killer: Players and Actions in Antinociception. **Toxins**, Switzerland, v.7, n.7, p.2435-2453, 2015.

KLEIN, A. W. Contraindications and complications with the use of botulinum toxin. **Clinics in dermatology**, United States, v.22, n.1, p.66-75, 2004.

KURTOGLU, C.; GUR, O. H.; KURKCU, M.; SERTDEMIR, Y.; GULER-UYSAL, F.; UYSAL, H. Effect of botulinum toxin-A in myofascial pain patients with or without functional disc displacement. **International journal of oral and maxillofacial surgery**, Denmark, v.66, n.8, p.1644-1651, 2008.

LINDERN, J. J. Type A botulinum toxin in the treatment of chronic facial pain associated with temporomandibular dysfunction. **Acta neurologica Belgica**, Italy, v.101, n.1, p.39-41, 2001.

MALGORZATA, P.; PIOTR, C.; EDWARD, K. The Mechanism of the Beneficial Effect of Botulinum Toxin Type a Used in the Treatment of Temporomandibular Joints Dysfunction. **Mini reviews in medicinal chemistry**, Netherlands, v.17, n.5, p.445-450, 2017.

MARCIANO, A.; AGUIAR, U.; VIEIRA, P. G. M.; MAGALHÃES, S. R. Toxina Botulínica e sua aplicação na odontologia. **Revista de Iniciação Científica da Universidade Vale do Rio Verde**, Três corações, v.4, n.1, p.65-75, 2014.

MELO, G. M. Terapia farmacológica em disfunções temporomandibulares: uma breve revisão. **Revista Dentística Online**, Santa Maria, v.21, n.1, p.35-40, 2011.

MOR, N.; TANG, C.; BLITZER, A. Temporomandibular Myofacial Pain Treated with Botulinum Toxin Injection. **Toxins**, Switzerland, v.7, n.8, p.2791-2800, 2015.

MUNCHAU, A.; BHATIA, K. P. Uses of botulinum toxin injection in medicine today. **BMJ: British medical journal / British Medical Association**, Londres, v.320, n.7228, p.161-165, 2000.

OH, H.; CHUNG, M. E. Botulinum Toxin for Neuropathic Pain: A Review of the Literature. **Toxins**, Switzerland, v.8, n.7, p.3127-3154, 2015.

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

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

OZTEL, M.; BILSKI, W. M.; BILSKI, A. Botulinum toxin used to treat recurrent dislocation of the temporomandibular joint in a patient with osteoporosis. **The British journal of oral & maxillofacial surgery**, Scotland, v.55, n.1, p.1-2, 2017.

PATEL, A. A.; LERNER, M. Z.; BLITZER, A. Injeção Incobotulinum toxin A para Temporomandibular Joint Disorder . **The Annals of otology, rhinology, and laryngology**, United States, v.126, n.4, p.328-333, 2017.

PIHUT, M. The efficiency of botulinum toxin type a for the treatment of masseter muscle pain in patients with temporomandibular joint dysfunction and tension-type headache. **The journal of headache and pain**, England, v.17, n.1, p.29- 35, 2016.

PONS, M.; MEYER, C.; EUVRARD, E.; WEBER, E.; SIGAUX, N.; LOUVRIER, A. MR-guided navigation for botulinum toxin injection in the lateral pterygoid muscle. First results in the treatment of temporomandibular joint disorders. **Journal of stomatology, oral and maxillofacial surgery**, France, 2019 [citado em 20 de jan 2019] <https://doi.org/10.1016/j.jormas.2018.11.002>, Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468785518302350?via%3Dihub>

POPOFF, M. R.; MARVAUD, J. C.; RAFFESTIN, S. Mechanism of action and therapeutic uses of botulinum and tetanus neurotoxins. **Annales pharmaceutiques françaises**, France, v.59, n.3, p.176-190, 2001.

RENAPURKAR, S. K.; LASKIN, D. M. Injectable Agents Versus Surgery for Recurrent Temporomandibular Joint Dislocation. **Oral and maxillofacial surgery clinics of North America**, United States, v.30, n.3, p.343–349, 2018.

SANDRINI, G. *et al.* Botulinum neurotoxin type A for the treatment of pain: not just in migraine and trigeminal neuralgia. **The journal of headache and pain**, England, v.18, n.1, p.38, 2017.

SIMONS, D. G.; TRAVELL, J.G.; SIMONS, L. S. **Travell & Simons' Myofascial pain and dysfunction: the trigger point manual**. Philadelphia. v.2. Baltimore: Williams & Wilkins; 1999.

SMALL, R.; HOANG, D. **Guia prático de Procedimentos com Toxina Botulínica**. 1.ed. Rio de Janeiro: Di Livros Editora; 2013.

SONG, P. C.; SCHWARTZ, J.; BLITZER, A. The emerging role of botulinum toxin in the treatment of temporomandibular disorders. **Oral diseases**, Denmark, v.13, n.3, p.254-260, 2007.

SPOSITO, M. M. M. Toxina Botulínica do Tipo A: mecanismo de ação. **Acta Fisiátrica**, São Paulo, v.16, n.1, p.25-37, 2009.

SUNIL DUTT, C.; RAMNANI, P.; THAKUR, D.; PANDIT, M. Botulinum toxin in the treatment of muscle specific Oro-facial pain: a literature review. **International journal of oral and maxillofacial surgery**, Denmark, v.14, n.2, p.171-175, 2015.

THOMAS, N. J.; ARONOVICH, S. Does Adjunctive Botulinum Toxin A Reduce Pain Scores When Combined With Temporomandibular Joint Arthroscopy for the Treatment of Concomitant Temporomandibular Joint Arthralgia and Myofascial Pain? **International journal of oral and maxillofacial surgery**, Denmark, v.75, n.12, p.2521-2528, 2017.

TING, P.; FREIMAN, A. “The story of Clostridium botulinum: from food poisoning to BOTOX”-review. **Clinical medicine : journal of the Royal College of Physicians of London**, London, v.4, n.3, p.258–261, 2004.

VAZQUEZ-DELGADO, E.; OKESON, J. P. Treatment of inferior lateral pterygoid muscle dystonia with zolpidem tartrate, botulinum toxin injections, and physical self-regulation procedures: a case report. **Cranio: the journal of craniomandibular practice**, England, v.22, n.4, p.325-329, 2004.

VILLA, S.; RAOUL, G.; MACHURON, F.; FERRI, J.; NICOT, R. Improvement in quality of life after botulinum toxin injection for temporomandibular disorder. **Journal of stomatology, oral and maxillofacial surgery**, France, v.120, n.1, p.2-6, 2019.

VON LINDERN, J. J.; NIEDERHAGEN, B.; BERGÉ, S.; APPEL, T. Type A botulinum toxin in the treatment of chronic facial pain associated with masticatory hyperactivity. **International journal of oral and maxillofacial surgery**, Denmark, v.61, n.7, p.774-778, 2003.

WIEGAND, H. et al. 125-labelled botulinum A neurotoxin: pharmacokinetics in cats after intramuscular injection. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, German, v.292, n.2, p.161-165, 1976.

YOSHIDA, K. Botulinum Neurotoxin Injection for the Treatment of Recurrent Temporomandibular Joint Dislocation with and without Neurogenic Muscular Hyperactivity. **Toxins**, Switzerland, v.10, n.5, p.174-187, 2018.

ZHANG, W.; LIU, Q.; DE-RONG, Z.; LV-FENG, Y. Occlusal Force Characteristics of Masseteric Muscles After Intramuscular Injection of Botulinum Toxin A(BTX - A)for Treatment of Temporomandibular Disorder. **The British journal of oral & maxillofacial surgery**, Scotland, v.54, n.7, p.736-740.

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