



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

ABORDAGEM TERAPÊUTICA DA TOXINA BOTULÍNICA NAS DISFUNÇÕES TEMPOROMANDIBULARES

Trabalho submetido por
Mariana Fidalgo Pereira Mourato Rodrigues
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

outubro de 2017



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**ABORDAGEM TERAPÊUTICA DA TOXINA BOTULÍNICA NAS
DISFUNÇÕES TEMPOROMANDIBULARES**

Trabalho submetido por
Mariana Fidalgo Pereira Mourato Rodrigues
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutor Paulo Maurício

outubro de 2017

DEDICATÓRIA

À minha avó Linda,

Saudades.

AGRADECIMENTOS

Ao prof.doutor Paulo Maurício, por todo o apoio e disponibilidade.

Aos meus pais, por me darem esta oportunidade e pela confiança depositada em mim durante todos estes anos. Sem vocês não teria sido possível.

À minha parceira de box, a melhor que podia pedir, amiga sem ti não era a mesma coisa. Um obrigado não chega.

A toda a minha família, por estar sempre presente em todos os momentos.

Aos meus amigos, por me aturarem, por me fazerem rir todos os dias e por serem os melhores do mundo.

A todos os professores, por tudo o que me ensinaram ao longo destes anos.

Ao Martini, à Mia, Mogli e Woddy.

A todos vocês, obrigada.

RESUMO

A toxina botulínica deriva da bactéria *Clostridium botulinum* e inibe a liberação de acetilcolina nos terminais nervosos motores, o que leva a uma diminuição da contração muscular. Por esse motivo, tem-se mostrado uma versátil ferramenta terapêutica com variadas aplicações clínicas nas mais diversas áreas da Medicina.

A disfunção temporomandibular é o termo que descreve qualquer desordem musculoesquelética na ATM, músculos mastigadores ou estruturas associadas à cabeça e ao pescoço com etiologia multifatorial.

Na disfunção temporomandibular, o sintoma mais referenciado é a dor. Pacientes que sofram desta doença de uma maneira crônica apontam sinais de depressão, distúrbios no sono, falta de produtividade e alterações nas relações interpessoais e sociais. Por afetar a qualidade de vida dos nossos pacientes, este é um assunto de interesse onde deve ser encorajada a adoção de tratamentos conservativos e reversíveis como é o caso da terapia com toxina botulínica.

Esta monografia foca as características da toxina botulínica e as vantagens e desvantagens da sua utilização, bem como alguns dos estudos já realizados nesta área. Tem também como objetivo perceber se é uma alternativa eficaz comparativamente a outras terapias já conhecidas e utilizadas até então.

Embora os resultados dos vários estudos que relacionam a toxina botulínica com disfunções temporomandibulares sejam promissores, não existe consenso nos resultados apresentados. Assim propõe-se que sejam realizados mais estudos, principalmente ensaios clínicos controlados e aleatórios.

Palavras-chave: Disfunções Temporomandibulares; Sistema Mastigatório; Toxina Botulínica; Neurotoxina

ABSTRACT

Botulinum toxin is derived from the bacterium *Clostridium botulinum* and inhibits the release of acetylcholine from the motor nerve terminals, which leads to a decrease in muscle contraction. For this reason there is a versatile application of therapeutics with varied clinical applications in the most diverse areas of Medicine.

Temporomandibular dysfunction is the term that describes any musculoskeletal disorder in the TMJ, chewing muscles or structures associated with the head and neck.

In temporomandibular dysfunction the most referenced symptom is pain and patients suffering from this disease in a chronic manner indicate signs of depression, sleep disorders, lack of productivity and overall quality of live. By affecting a quality of life of our patients, this is a matter of interest where it is encouraged the adoption of conservative and reversible treatments such as the case of botulinum toxin therapy.

This work focuses on botulinum toxin characteristics, advantages and disadvantages of its use as well as some of the studies already carried out in this area. It also aims to see if it is an efficient alternative compared to other therapies already known.

Although the results are varied, there is no consensus on the results found. It is proposed that there are more studies, especially clinical trials randomized and controlled.

Keywords: Temporomandibular Disorders; Masticatory System; Botulinum Toxin; Neurotoxin

ÍNDICE GERAL

I.	Introdução.....	9
II.	Desenvolvimento.....	13
1.	Articulação temporomandibular.....	13
1.1.	Estruturas ósseas.....	14
1.2.	Cápsula articular.....	14
1.3.	Membrana sinovial e Líquido sinovial.....	15
1.4.	Disco articular.....	15
1.5.	Ligamentos.....	16
1.6.	Sistema muscular.....	16
1.7.	Inervação e vascularização.....	18
2.	Disfunções temporomandibulares.....	21
2.1.	Epidemiologia.....	22
2.2.	Etiologia.....	23
2.3.	Diagnóstico	25
2.4.	Tratamento.....	26
3.	Toxina botulínica.....	31
3.1.	Botulismo.....	33
3.2.	Evolução histórica.....	33
3.3.	Estrutura da toxina botulínica.....	34
3.4.	Mecanismo de acção.....	35
3.5.	Imunogenicidade.....	38
3.6.	Formas comerciais.....	38

3.7.	Aplicações clínicas.....	41
3.8.	Preparação.....	43
3.9.	Técnicas de aplicação.....	43
3.10.	Contra-indicações.....	45
3.11.	Efeitos secundários/ Efeitos adversos.....	45
4.	Toxina botulínica no tratamento de DTM.....	47
5.	Toxina botulínica nos fatores etiológicos de DTM.....	53
III.	Conclusão.....	57
IV.	Referências bibliográficas.....	59

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Estuturas ósseas do sistema mastigatório (Retirado de Okeson, 2003).....	14
Figura 2: Disco articular adaptado à anatomia da fossa e do côndilo. PL: polo lateral; PM: polo medial (Retirado de Okeson, 2003).....	16
Figura 3: Comparação entre serotipos de TB relativamente à sua duração de acção nas junções neuromusculares (Adaptado de Davletov et al., 2005).....	32
Figura 4: Comparação entre serótipos de TB por ordem cronológica da sua descoberta e onde foram encontrados (Adaptado de Davletov et al., 2005).....	33
Figura 5: Estrutura tridimensional da TB-A. A LC (vermelho), Hn(verde), Hcn (azul claro) e Hcc (azul escuro) (Adaptado de Chaddock & Marks, 2006).....	35
Figura 6: Mecanismo de ação da toxina botulínica ao inibir a libertação de acetilcolina. A: Libertação normal de neurotransmissores. B: Inibição de neurotransmissores pela ação da toxina botulínica (Retirado de Robertson & Garza, 2012).....	37
Figura 7: Apresentação comercial do Botox (Allergan Inc.) (Adaptado de Nayymar, Kumar, Nayymar, Singh, 2014).....	41
Figura 8: Localizações propostas para injeção com Botox no músculo temporal e no masseter (retirado de Alshadwi et al., 2015).....	44
Figura 9: Injeção no masseter orientada com electromiografia (Retirado de Song et al., 2007).....	45
Figura 10: Injeção de toxina botulínica tipo A no músculo pterigoideu lateral (Retirado de Emara et al., 2013).....	50
Figura 11: Antes (à esquerda) e 3 meses depois (à direita) de injeção com TB-A no músculo masseter (Retirado de Quezada-Gaon et al., 2016).....	54

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Resumo da classificação das disfunções temporomandibulares (retirado de Sanz et al., 2015).....	22
Tabela 2: Diferentes grupos da bactéria <i>C.botulinum</i> e o tipo de toxinas produzida por cada grupo (adaptado de Chen et al., 2012).....	31
Tabela 3: Aprovação pela FDA das toxinas e sua utilização (adaptado de Chen et al., 2012).....	40
Tabela 4: Aplicações clínicas da toxina botulínica (adaptado de Dhaked et al., 2010; Azam et al., 2015).....	42

ÍNDICE DE SIGLAS

AAOMS: Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais

ACH: Aceticolina

ADA : *American Dental Association*

ATM :Articulação temporomandibular

cm: Centímetros

C.botulinum : Bactéria *Clostridium botulinum*

DC/TMD: *Diagnostic Criteria of Temporomandibular Disorder*

DL₅₀: Dose letal mediana

DTM: Disfunções temporomandibulares

FDA: *Food and drug Administration*

LC: Domínio cadeia-leve responsável por atividade catalítica

HC: Cadeia pesada

Hc: Parte da cadeia pesada responsável pela ligação ao neurónios motores

Hn: Parte da cadeia pesada responsável pela translocação da LC

kDa: Unidade de massa atómica/molecular

ml: mililitros

RDC/TMD: Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders

TB: Toxina botulínica

TB-A: Toxina botulínica do tipo A

TB-B: Toxina botulínica do tipo B

TB-C: Toxina botulínica do tipo C

TB-D: Toxina botulínica do tipo D

TB-E: Toxina botulínica do tipo E

TB-F: Toxina botulínica do tipo F

TG-G: Toxina botulínica do tipo G

U: Unidade Rato

SNAP-25: *Synaptosomal-associated membrane protein of 25kDa*

SNARE: *Soluble N-ethylmaleimide-sensitive Fusion Attachment protein receptor*

VAMP: *Vesicle-associated membrane protein*

VAS: *Visual Analogue Scale*

I. INTRODUÇÃO

O sistema mastigatório é um sistema complexo, constituído por um série de estruturas que trabalham em conjunto com um objetivo comum – fazer o necessário ao bom funcionamento do organismo e à nossa sobrevivência como seres humanos. Estas estruturas são controladas pelo sistema nervoso central que controla ações como a mastigação, digestão, fala, respiração, manutenção da postura corporal, manutenção do *stress* e na expressão facial de emoções (Sato & Slavicek, 2008; Bogucki & Kownacka, 2016).

A mastigação consiste numa série de movimentos altamente coordenados de estruturas ósseas, músculos, articulações e outras estruturas orais (Sato & Slavicek, 2008).

Como qualquer outro sistema, do mais simples ao mais complexo, o sistema mastigatório está sujeito a influências do meio onde está inserido. Assim sendo, está sempre sujeito a influências externas, existindo a necessidade de manter um equilíbrio através de mecanismos de adaptação e compensação. Quando este equilíbrio é quebrado, aparecem os sintomas de disfunção (Zarb, Carlsson, Sessle & Mohl, 2000; Bumann & Lotzmann, 2002; Okeson, 2003).

Em 1934, James Costen é o primeiro a propor que algumas alterações a nível dentário poderiam ser responsáveis por sinais e sintomas relacionados com a zona dos ouvidos e da articulação temporomandibular. Apesar dos seus estudos terem incentivado muitas pesquisas, só em meados de 1950 foram realizados os primeiros trabalhos científicos e escritos os primeiros livros que descreviam algumas disfunções relativamente aos músculos mastigadores (Okeson, 2003).

Após terem sido realizados anos de investigação, apenas nos anos 80 é que as disfunções temporomandibulares começaram a ter o seu reconhecimento, pela sua importância e complexidade (Okeson, 2003).

O termo disfunção temporomandibular foi sugerido pela primeira vez por Bell e é hoje o mais utilizado para descrever qualquer alteração no sistema mastigatório e também o aceite pela American Dental Association (Okeson, 2003; Srivastava, Kharbanda, Pal, & Shah, 2015).

A disfunção temporomandibular é caracterizada por dor e é o termo que descreve qualquer desordem musculoesquelética na ATM, músculos mastigadores ou

estruturas associadas à cabeça e ao pescoço (Freund & Schwartz, 2002; Calixtre, Moreira, Franchini, Sendín, & Oliveira, 2015; De Carli et al., 2016).

Com etiologia multifatorial ou biopsicossocial (Antonia, Netto, Sanches, & Guimarães, 2013), como fatores psicológicos, má oclusão, hábitos parafuncionais e factores hereditários, a sintomatologia associada às disfunções temporomandibulares normalmente envolve dor na cara e no pescoço, dores nos músculos mastigadores, cefaleias, sons articulares, limitação e desvios durante a abertura da boca (Antonia et al., 2013; Calixtre et al., 2015; De Carli et al., 2016).

Até aos dias de hoje, é conhecida uma variante enorme de tratamentos e estratégias utilizadas na manutenção dos sintomas provocados por disfunções temporomandibulares, de acordo com o tipo de problema diagnosticado. Em diagnósticos tardios e/ou mais severos, o tratamento pode implicar a submissão do paciente a uma cirurgia. Como opções de tratamento mais conservadoras pratica-se o aconselhamento sobre hábitos de vida e terapia comportamental, a utilização de anti-inflamatórios, fisioterapia, acupuntura, goteiras oclusais e mais recentemente, iniciou-se a utilização da toxina botulínica, mais conhecida pelo seu nome comercial – Botox (Filho, Ramacciotti, Fregni, & Sena, 2012; Raphael et al., 2014; Calixtre et al., 2015; De Carli et al., 2016).

A TB é uma das mais potentes toxinas bacterianas hoje em dia conhecidas. Resulta da fermentação do *Clostridium Botulinum*, uma bactéria anaeróbia Gram-positiva em forma de esporo, encontrada frequentemente no solo e em ambientes aquáticos (Colhado & Ortega, 2009). O Botulismo é a consequência clínica do envenenamento pela toxina botulínica. É uma doença neuromuscular severa que se não for tratada atempadamente, pode levar à morte por paralisia dos músculos respiratórios (Dhaked, Singh, Singh, & Gupta, 2010).

Com o passar do tempo, a utilização da TB acaba por se estender a variadas áreas da medicina incluindo a oftalmologia, urologia, ortopedia, controlo da dor, para fins cosméticos, medicina dentária e entre muitas outras aplicações (Tinastepe, Kuçuk, & Oral, 2015). A TB foi introduzida como terapia para DTM desde a segunda parte dos anos 90 (Connelly et al., 2017).

Na disfunção temporomandibular, uma doença com variados sintomas, o mais referenciado destes é a dor. Por este motivo, pacientes que sofram desta doença de uma maneira crónica apontam sinais de depressão, distúrbios no sono, falta de produtividade e alterações nas relações interpessoais e sociais (Sanz, Fonseca, & Oliveira, 2015). Ao

afetar a qualidade de vida dos nossos pacientes, sugere-se que este é um assunto de interesse e que deve ser encorajada a adoção de tratamentos conservativos e reversíveis, como é o caso da terapia com toxina botulínica.

II. DESENVOLVIMENTO

1. ARTICULAÇÃO TEMPOROMANDIBULAR

Considerada como a unidade funcional da cabeça e do pescoço, a articulação temporomandibular integra o sistema mastigatório e o aparelho estomatognático numa contínua interação entre ossos, músculos, ligamentos e nervos. Tem um papel fundamental em ações básicas necessárias à sobrevivência e à integração social do ser humano como na respiração, fala, mastigação e deglutição (Pertes & Gross, 2005; Zagalo et al., 2010).

A ATM estabelece o contacto entre a superfície articular da mandíbula – o côndilo - ao tubérculo articular (adiante) e à fossa mandibular (posterior), que funcionam como uma só superfície, do osso temporal. É, então, uma articulação constituída por um crânio fixo, uma mandíbula móvel e duas articulações bilaterais. Por permitir movimentos de abertura, fecho, protrusão, retrusão, lateralidade, rotação e translação, esta articulação é considerada complexa e permite, assim, a adaptação às nossas necessidades mastigatórias. É classificada como sendo uma bicondilo-meniscartrose-conjugada (Zarb et al., 2000; Pertes & Gross, 2005; Zagalo et al., 2010).

A articulação temporomandibular é revestida por tecido conjuntivo avascular ao invés de cartilagem hialiana, como o observado nas outras articulações sinoviais. Este tipo de revestimento apresenta maior capacidade de resistência e de reparação (Pertes & Gross, 2005; Zagalo et al., 2010).

Uma vez que ambas as superfícies articulares são convexas, tanto na mandíbula como no osso temporal, a existência de um disco articular entre elas permite a adaptação e a realização de todos os movimentos articulares. A cápsula faz a ligação entre as superfícies articulares das estruturas ósseas e o disco, que é reforçado por ligamentos. Os músculos iniciam todos os movimentos e são coordenados pela inervação sensitiva da articulação (Pertes & Gross, 2005; Zagalo et al., 2010).

De maneira a que melhor se entendam as desordens temporomandibulares, que irão ser discutidas mais à frente, será feita uma breve abordagem de todas as estruturas de importância funcional que fazem parte da ATM: estruturas ósseas, cápsula articular, membrana e líquido sinovial, disco articular, ligamentos, sistema muscular, inervação e vascularização (Zagalo et al., 2010).

1.1. Estruturas Ósseas

A ATM é composta por duas estruturas ósseas: uma fixa – o osso temporal - e uma móvel - a mandíbula (Zagalo et al., 2010).

Segundo Zagalo et al. (2010), o osso temporal é dos ossos mais complexos do esqueleto humano. É possível descreverem-se quatro porções: porção escamosa, porção mastoideia, porção timpânica e rochedo. É na porção escamosa, que se encontra a cavidade articular para o côndilo mandibular.

A mandíbula é um osso ímpar e o único osso móvel da cabeça. É constituído por um corpo e duas porções laterais. Nas porções laterais encontra-se o côndilo da mandíbula, que apresenta uma forma elíptica de modo a conseguir realizar os movimentos de translação e rotação necessários à alimentação omnívora do Homem (Zagalo et al., 2010).

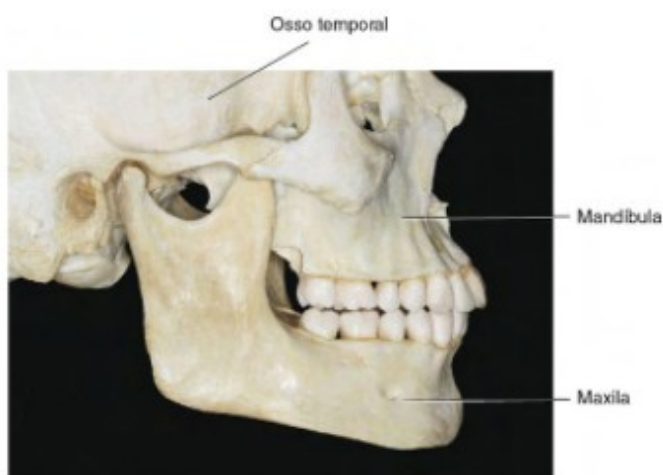


Figura 1: Estruturas ósseas do sistema mastigatório (Retirado de Okeson, 2003)

1.2 Cápsula Articular

A cápsula articular define os limites anatómicos e funcionais da ATM (Pertes & Gross, 2005). É uma cápsula fina de tecido conjuntivo fibroso, altamente vascularizada, com uma membrana sinovial no seu interior. Encontra-se ao redor da articulação, sendo reforçada em regiões específicas por ligamentos temporomandibulares (Zagalo et al., 2010).

Para além de confinar o fluido sinovial nas superfícies da articulação e realizar a nutrição das superfícies articulares, a cápsula articular tem como importante função a proprioceção (Buman & Lotzmann, 2002; Pertes & Gross, 2005).

1.3 Membrana Sinovial e Líquido Sinovial

O líquido sinovial é secretado pela membrana sinovial através de células sinoviais (Buman & Lotzmann, 2002). Segundo Zagalo et al. (2010), é constituído por ácido hialurónico, água e iões, um composto de dialisado de plasma sanguíneo, proteínas e hialuronato de sódio.

Este fluido atua como lubrificante nas superfícies articulares quando estas se encontram em função e serve como meio de transporte de suprimentos nutricionais às superfícies articulares avasculares (Buman & Lotzmann, 2002; Pertes & Gross, 2005).

1.4 Disco Articular

O disco articular apresenta uma forma elíptica e bicôncava. É constituído por tecido conjuntivo fibroso e denso, rico em colagénio tipo I e II. Tem como principais funções servir como superfície articular móvel e distribuir e absorver as forças recebidas, tanto funcionais como parafuncionais (Pertes & Gross, 2005; Zagalo et al., 2010).

O disco articular é dividido em três zonas: anterior, intermédia e posterior. Tanto a superfície anterior como a posterior são mais espessas do que a zona intermédia, de modo a prevenir deslocamentos do disco durante o movimento de translação. A zona mais fina ou intermédia é avascular, o que permite a receção de forças nesta área (Pertes & Gross, 2005).

O disco tem duas faces: na parte anterior é côncava e adapta-se ao côndilo temporal e na parte mais posterior é convexa, adaptando-se à cavidade glenoide (Zagalo et al, 2010).

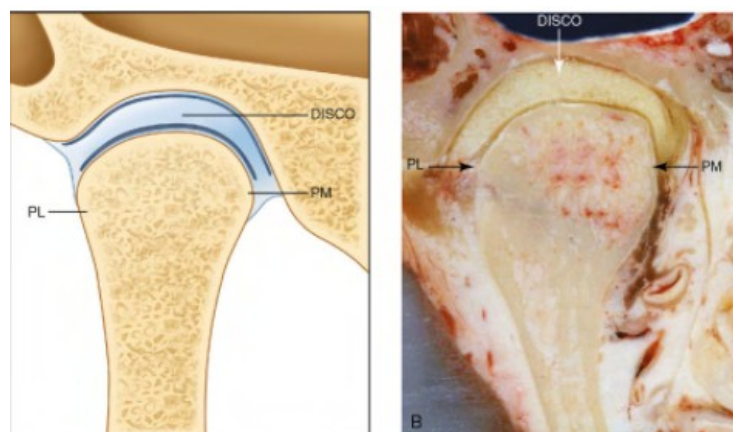


Figura 2: Disco articular adaptado à anatomia da fossa e do côndilo. PL: polo lateral; PM: polo medial (Retirado de Okeson, 2003)

1.5. Ligamentos

Os ligamentos são estruturas de colagénio não elásticas que reforçam a cápsula articular e protegem a ATM. Têm como funções: estabilizar a articulação; conduzir os movimentos; e, a sua principal função, limitar e restringir movimentos, de modo a prevenir potenciais lesões nos tecidos (Bumann & Lotzmann, 2002; Okeson, 2003; Zagalo et al., 2010). Os ligamentos são estruturas vascularizadas e enervadas, podendo, por essa razão, inflamar e provocarem sensações dolorosas (Pertres & Gross, 2005).

Os ligamentos que fazem parte deste sistema são: o ligamento temporomandibular, ligamentos colaterais, ligamento capsular, ligamento posterior, ligamento esfenomandibular, ligamento estilomandibular e ligamento ptérigo-espinhal (Zagalo et al., 2010).

1.6. Sistema Muscular

Os músculos atuam sobre a articulação temporomandibular, de modo a realizarem movimentos mandibulares como o abaixamento, protrusão, retrusão, lateralidade e estabilidade. De modo a que isso seja possível, estes movimentos quase nunca ocorrem isolados e neles participam: músculos mastigadores – masseter,

temporal, pterigoideu lateral e pterigoideu medial - e músculos supra e infra hióideos (Zagalo et al., 2010).

Músculo temporal

O temporal é um músculo com forma de leque que tem a sua origem na fossa temporal e na superfície lateral do crânio (Buman & Lotzmann, 2002; Pertes & Gross, 2005). As suas fibras dirigem-se para baixo e para a frente, onde se vão inserir na apófise coronoide da mandíbula e no bordo anterior do ramo da mandíbula (Zagalo et al., 2010). O músculo pode ser dividido em três partes: parte anterior, parte média e parte posterior. A orientação das fibras do músculo ditam a sua ação (Buman & Lotzmann, 2002; Pertes & Gross, 2005).

A principal função deste músculo é elevar a mandíbula e retraindo o côndilo (Zagalo et al., 2010).

Músculo masseter

O masseter é um músculo retangular constituído por dois feixes: um superficial e outro profundo, ambos com a sua origem no arco zigomático. O feixe superficial tem a sua inserção na tuberosidade massetérica; o feixe profundo tem a sua inserção na superfície lateral do ramo ascendente da mandíbula (Buman & Lotzmann, 2002; Pertes & Gross, 2005).

A principal ação deste músculo é elevar a mandíbula e contribuir para a protusão da mesma (Zagalo et al., 2010; Pertes & Gross, 2005; Okeson, 2003).

Músculo pterigoideu medial

O pterigoideu medial tem a sua origem na superfície medial da lâmina lateral do processo pterigóide do esfenoide, dirige-se para baixo, para trás e para fora, até ao ângulo e ramo ascendente da mandíbula, traçando um trajeto parecido ao do músculo masseter.

É responsável pela elevação e protusão da mandíbula (Bumann & Lotzmann, 2002; Okeson, 2003; Pertes & Gross, 2005; Zagalo et al., 2010).

Músculo pterigoideu lateral

O pterigoideu lateral tem duas cabeças com atividades musculares antagonistas (Bumann & Lotzmann, 2002). A cabeça superior, consideravelmente mais pequena que

a inferior, tem origem na asa do esfenóide e fixa-se na cápsula do disco articular. A cabeça superior é ativada na elevação da mandíbula e movimentos de retrusão. Já a cabeça inferior tem origem na apófise pterigóide, fixa-se no colo da mandíbula, e fica ativa quando é realizado o movimento de abertura da boca e protusão da mandíbula (Bumann & Lotzmann, 2002; Okeson, 2003; Zagalo et al., 2010).

Músculos supra e infra-hioideus

Fazem parte dos músculos supra-hioideus o digástrico, genio-hioideu, milo-hioideu e estilo-hioideu. Estes músculos fazem a ligação entre a mandíbula e o osso hióide (Pertes & Gross, 2005).

O digástrico é um músculo que, embora não seja considerado como um músculo mastigador, tem um importante papel na função da mandíbula (Okeson, 2003). É constituído por dois ventres. O ventre anterior insere-se na fosseta digástrica da mandíbula e o ventre posterior na apófise mastóide do temporal (Pertes & Gross, 2005; Zagalo et al., 2010). Baixa a mandíbula e eleva o osso hióide (Bumann & Lotzmann, 2002; Zagalo et al., 2010).

Os músculos infra-hioideus são o esterno-hioideu, omo-hioideu, esternotiroideu e tiro-hioideu. Este grupo de músculos cobre a laringe, traqueia e glândula tiróide e estabilizam e baixam o osso hióide (Pertes & Gross, 2005; Zagalo et al., 2010).

1.7. Inervação e Vascularização

A ATM é enervada por nervos do ramo mandibular do nervo trigémio (V), maioritariamente pelo nervo aurículotemporal, sendo que os nervos temporal profundo e massetérico também participam (Buman & Lotzman, 2002; Okeson, 2003; Zagalo et al., 2010).

Segundo Okeson (2003), a ATM está rodeada de vasos sanguíneos, o que lhe permite ter uma ótima vascularização. A carótida externa, através de ramos da artéria temporal superficial, auricular profunda, timpânica anterior, maxilar interna e artéria faríngea ascendente, é responsável pela vascularização não só da ATM, como também dos músculos mastigadores e tecidos moles associados (Okeson, 2003; Pertes & Gross, 2005; Zagalo et al., 2010).

O côndilo recebe o aporte sanguíneo através da artéria alveolar inferior e de vasos que entram diretamente no côndilo (Okeson, 2003).

2. DISFUNÇÕES TEMPOROMANDIBULARES

Como descrito anteriormente, as disfunções temporomandibulares são um subgrupo de desordens musculoesqueléticas caracterizadas por uma série de sinais e sintomas que envolvem a articulação temporomandibular, os músculos mastigadores e estruturas anexas (Kurtoglu et al., 2008; Manfredini, 2010).

Ao longo dos anos, muitos foram os termos utilizados para tentar definir os quadros clínicos observados pelos médicos em pacientes com DTM. Sugeriram-se definições como síndrome de Costen, síndrome da dor miofascial, síndrome da disfunção dolorosa da articulação temporomandibular, disfunção crânio-cervico-mandibular e, por fim, disfunção temporomandibular (Okeson, 2003; Biasotto-Gonzalez, 2005; Manfredini, 2010).

De acordo com os sinais e sintomas apresentados, as disfunções temporomandibulares são distinguidas em várias categorias: relacionadas com a própria articulação, que podem ser de origem congênita ou adquirida (aplasia, hipoplasia, hiperplasia, displasia e neoplasia); por deslocamentos no disco com ou sem redução, quando existe uma relação anormal entre o disco e o côndilo; disfunções de origem inflamatória (sinovite, poliartrite); disfunções de origem não inflamatória (osteoartrite). Casos clínicos de anquilose, fratura e distúrbios de crescimento são, também considerados casos de distúrbios temporomandibulares (Biasotto-Gonzalez, 2005; Manfredini, 2010; Sanz et al., 2015). (Ver tabela 1).

Tabela 1: Resumo da classificação das disfunções temporomandibulares (retirado de Sanz et al., 2015)

<p>1. Distúrbios dos músculos Mastigatórios</p> <ul style="list-style-type: none">• Co-contração protetora• Dor muscular oral• Mioespaço• Dor miofascial• Mialgia de medicação central
<p>2. Distúrbios Temporomandibulares</p> <ul style="list-style-type: none">• Alterações do complexo cêndilo-disco (deslizamentos e deslocamentos discais com e sem redução)• Incompatibilidade das superfícies articulares (aderências, adesões, perfurações discais...)• Distúrbios inflamatórios (sinovite, capsulite, retrodiscite, artrite...)
<p>3. Hipomobiliade mandibular crônica</p> <ul style="list-style-type: none">• Anquilose• Contratura muscular• Bloqueio coronoide
<p>4. Distúrbios de crescimento</p> <ul style="list-style-type: none">• Distúrbios ósseos congênitos e de desenvolvimento• Distúrbios musculares congênitos e de desenvolvimento

2.1. Epidemiologia

A epidemiologia ocupa-se da descrição do estado de saúde e prevalência da doença numa determinada população com o objetivo de fornecer uma base científica, prevenir, controlar doenças e identificar os melhores tratamentos de acordo com as necessidades da população (Zarb et al., 2000).

Os sinais e sintomas mais prevalentes da disfunção temporomandibular são dor na região orofacial em repouso e/ou em movimento, desconforto nos músculos responsáveis pela mastigação, sons articulares e limitações de abertura e fecho mandibulares (Zarb et al., 2000; Manfredini, 2010). Dor na região orofacial é o sintoma mais referenciado por pacientes que procuram ajuda médica (Kurtoglu et al., 2008).

As disfunções temporomandibulares são consideradas uma das principais causas de dor orofacial não relacionada com os dentes, representando 10% das consultas de urgência em medicina dentária que têm origem não-dentária (Sanz et al., 2015; De Carli et al., 2016). Vários estudos dizem que aproximadamente 75% da população já experienciou, pelo menos uma vez, um sintoma de DTM, sendo que em cerca de 30% da população foi detetado um sinal pelo médico (Calixtre et al., 2015; Sanz et al., 2015).

Os sinais e sintomas da disfunção temporomandibular podem ser encontrados em todas as faixas etárias. No entanto, são descritos em maior número numa população dos 20 aos 40 anos. Na sua maioria afetam o sexo feminino em idade fértil, numa proporção significativa de 5:1 em relação aos homens. Como hipóteses para esta diferença sugerem-se teorias que salientam o fato de que as mulheres procuram ajuda médica com maior frequência comparativamente aos homens. Por outro lado, outras teorias atribuem esta discrepância às características hormonais femininas (Zarb et al., 2000; Palla, 2004; Biasotto-Gonzalez, 2005; Manfredini, 2010).

Entre os 15 e os 40 anos de idade, a causa mais frequente de disfunção tem origem miogénica, ou seja, muscular. A partir dos 50 anos, a causa mais frequente começa a ser relacionada com a degeneração da articulação (Biasotto-Gonzalez, 2005).

Os resultados dos estudos epidemiológicos não são coerentes e devemos ter em conta que resultados diferentes podem ser consequência da falta de homogeneidade nos critérios de diagnóstico adotado pelos vários investigadores, já que estes podem adotar diferentes metodologias (Zarb et al., 2000; Manfredini, 2010).

2.2. Etiologia

Desde 1934, quando James Costen propôs que os problemas oclusais poderiam estar relacionados com distúrbios associados à articulação temporomandibular, que os fatores oclusais foram apontados como sendo os maiores agentes etiológicos da DTM (Manfredini, 2010).

Nos últimos anos, foram apresentadas várias hipóteses do que poderiam ser os verdadeiros fatores causais da disfunção temporomandibular e muitas foram as teorias apresentadas. Numa tentativa de classificar os diferentes conceitos etiológicos, uma das teorias apresentada dividia os fatores etiológicos em cinco grupos:

- Teoria do deslocamento mecânico, onde o agente etiológico era a ausência de molares ou prematuridades oclusais que levariam a uma posição excêntrica do côndilo mandibular, levando posteriormente à sintomatologia dolorosa;
- Teoria neuromuscular, que tinha como agente etiológico interferências oclusais que levavam a um comportamento e hábitos parafuncionais que, por sua vez levariam a espasmos e hiperatividade muscular;
- Teoria muscular, a oclusão não tinha qualquer peso etiológico. Esta teoria apoiava que devido à estimulação repetida, os músculos mastigadores acumulavam tensão levando a espasmos dolorosos;
- Teoria psicofisiológica, onde os hábitos parafuncionais eram os principais fatores, responsáveis por levar à fadiga muscular e originavam espasmos dolorosos nos músculos;
- Teoria psicológica, onde os hábitos parafuncionais eram originados por distúrbios emocionais (Zarb et al., 2000; Manfredini, 2010).

Todas estas teorias começaram a perder credibilidade e, a partir da década de 80, o conceito de etiologia multifatorial é destacado e refere-se à importância da prática médica com uma abordagem multidisciplinar. Embora este continue a ser um tópico controverso na comunidade científica, sabe-se hoje que não existe lugar para uma teoria que aponte para apenas um fator etiológico, e que fatores de ordem estrutural, comportamental e genética contribuem para a instalação desta patologia (Zarb, et al., 2000; Manfredini, 2010; Sanz et al., 2015).

Sabemos que, etiologicamente, existe uma interação entre fatores anatómicos, neuromusculares e psicológicos, que podem levar a uma predisposição para a manifestação de sintomas (Zarb et al., 2000). O fato de existir um fator psicoemocional na etiologia, aumenta a complexidade na percepção dos sinais ou sintomas a serem considerados importantes ou confiáveis, uma vez que estes dependem do estado psicológico e do relato do paciente (Biasotto-Gonzalez, 2005).

Embora a influência dos fatores oclusais não tenha um peso tão grande na etiologia dos DTM quanto aquele que outrora lhe fora atribuído, continua a ser um fator

a ter em consideração. Bruxismo, onicofagia, mastigar pastilhas elásticas e hábitos tabágicos são exemplos de hábitos parafuncionais, ou seja, hábitos não funcionais influenciados por estímulos do sistema nervoso central, que também são apontados como cofatores etiológicos de distúrbios temporomandibulares (Biasotto-Gonzalez, 2010; Sanz et al., 2015).

A hiperatividade muscular é o fator mais comum de DTM de origem muscular, sendo consequência de uma má oclusão, alterações posturais e emocionais, doenças sistêmicas, desordens de crescimento ou traumas (Biasotto-Gonzalez, 2010).

Muitos casos de desordens temporomandibulares incluem hiperatividade muscular, como é o caso do bruxismo (Alshadwi, Nadershah, & Osborn, 2015).

As consequências desta parafunção variam de acordo com a intensidade, frequência e duração do estímulo. Entre elas destacam-se a abrasão das estruturas dentárias e os danos nas estruturas de suporte visíveis clinicamente com a observação de facetas de desgaste não fisiológicas; hipertrofia muscular; dor; pontos-gatilho e processos inflamatórios relacionados com o ouvido (Biasotto-Gonzalez, 2005; Sanz et al., 2015).

Uma vez que as DTM são um conjunto de perturbações e não uma doença isolada, com sintomatologia tão variada quanto a sua etiologia torna o diagnóstico diferencial bastante complexo (Zerb et al., 2000; Sanz et al., 2015).

2.3. Diagnóstico

Antes dos anos 80, o diagnóstico era feito através da presença da tríade de principais sinais observados pelo médico e sintomas relatados pelos pacientes, como dor e sensibilidade nos músculos mastigadores e ATM, limitação dos movimentos mandibulares e sons articulares (Manfredini, 2010).

A anatomia da cabeça e do pescoço é bastante complexa e cada uma das diferentes estruturas nela presente podem ser responsáveis pela sintomatologia dolorosa. Por esse motivo, é extremamente necessário identificar a correta fonte da dor de modo a conseguirmos aplicar o correto tratamento (Alshadwi et al., 2015; Moon et al., 2015).

No diagnóstico de qualquer outra doença o clínico começa por recolher informação sobre o paciente, elaborando uma história e avaliação clínica que irá resultar numa hipótese de diagnóstico. Se necessário e/ou se existirem dúvidas, através do diagnóstico diferencial e de meios complementares de diagnóstico, é possível filtrar os

resultados obtidos para obter então, um diagnóstico correto. No entanto, no que concerne ao campo das disfunções temporomandibulares este percurso de ação é questionável (Manfredini, 2005).

Conseguir selecionar e identificar os principais sinais e sintomas para os diferentes subgrupos de DTM é um dos grandes desafios para o diagnóstico. O instrumento de diagnóstico ideal para estas disfunções deveria conseguir detetar limitações nos movimentos mandibulares e avaliar a origem da dor (Manfredini, 2005).

No entanto, enquanto não se conhece um instrumento de diagnóstico preciso, uma detalhada e crítica avaliação física e dos fatores comportamentais, emocionais e sociais é, então essencial para um correto diagnóstico (Sanz et al., 2015).

Ao longo dos anos foram propostas uma série de instrumentos de diagnóstico, protocolos e técnicas como ferramentas para o diagnóstico de disfunções temporomandibulares. De momento, e de um ponto de vista multifatorial, as duas classificações mais utilizadas na literatura, bem como as mais credíveis para auxílio no diagnóstico das DTM, são a classificação proposta pela American Academy of Orofacial Pain (AAOP) e o Diagnostic Criteria – Temporomandibular Disorder (DC-TMD) (Manfredini, 2010; Sanz et al., 2015). O Diagnostic Criteria classifica as disfunções temporomandibulares em duas categorias: Axis 1 e Axis 2. O primeiro foca-se nos sintomas físicos e o segundo na qualidade de vida e fatores psicossociais dos pacientes. Hoje em dia, é o método de classificação mais utilizado em estudos e investigações (Manfredini, 2010; Mor, Tang, & Blitzer, 2015).

2.4. Tratamento

O tratamento da disfunção temporomandibulare envolve quase sempre uma abordagem multidisciplinar onde diferentes especialidades médicas trabalham em conjunto. Os objetivos principais de qualquer tratamento são: redução ou eliminação da dor e restauração da função mandibular. No entanto, no campo das disfunções temporomandibulares o tratamento não deve passar só pela eliminação dos sinais e sintomas do paciente, é necessário perceber a etiologia da disfunção e agir em conformidade.

Os tratamentos iniciais devem ser reversíveis e conservadores. Fisioterapia, farmacoterapia, terapia oclusal e abordagem cognitivo-comportamental são exemplos de

terapias utilizadas na DTM (Pertes & Gross, 2005; McNeely, Olivo, & Magee, 2006; Manfredini, 2010).

Quando o paciente completa o processo de tratamento inicial ou não-cirúrgico no tempo apropriado sem resultados favorecedores pode ser encaminhado para a cirurgia. De acordo com a Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais (AAOMS), tem indicação para cirurgia: desarranjos internos, dor intensa debilitante ou disfunção severa debilitante resultante de problemas intracapsulares e redução na amplitude de movimento. Existem muitas opções cirúrgicas, entre elas está a artrocentese, que é um procedimento menos invasivo, e a artrotomia ou cirurgia aberta (Pertes & Gross, 2005).

É também importante referir que a literatura associada ao tratamento de disfunções temporomandibulares não faz a distinção de tratamento com a gestão de sintomas. Infelizmente, a maioria das terapias existentes para esta patologia estão somente relacionadas com a gestão de sintomas em detrimento da abordagem através de um tratamento (Manfredini, 2010).

Terapia oclusal

A utilização de aparelhos ou goteiras intraorais é uma opção terapêutica utilizada com bastante frequência no tratamento de disfunções temporomandibulares. Este é um método reversível e não-invasivo e os aparelhos são removíveis. Normalmente são confeccionados com resina acrílica de modo a cobrirem todos os dentes de uma arcada e utilizados durante o período da noite.

Este tipo de terapia tem como objetivo: estabilizar relações oclusais, diminuir a sobrecarga articular, eliminar interferências oclusais, reduzir a atividade dos músculos da mastigação, diminuir a atividade parafuncional, proteger os dentes de desgaste excessivos e efeito placebo. Os dispositivos intraorais mais utilizados são a goteira de estabilização articular, considerada como sendo a “*gold standard*”, e a goteira de reposicionamento anterior (Bumann & Lotzmann, 2002; Pertes & Gross, 2005; Manfredini, 2010).

Fisioterapia

A fisioterapia tem como objetivo aliviar a dor musculoesquelética e melhorar ou restaurar a função mastigatória normal. Está indicada a pacientes diagnosticados com disfunção cervical, pontos de gatilho miofasciais ou após a realização de uma cirurgia. Deve incluir exercícios apropriados baseados no diagnóstico anteriormente definido e pode ser realizada através de procedimentos manuais ou específicos.

As técnicas de terapia manual ajudam no alívio da dor e incluem exercícios para fortalecer os músculos mastigadores e associados à coluna cervical, melhorar a coordenação muscular, relaxar os músculos, aumentar a força e a amplitude de movimentos.

Outros procedimentos são a crioterapia, eletroestimulação, eletroacupuntura não-invasiva, calor superficial e profundo. São utilizados para reduzir inflamação, promovem relaxamento muscular e aumentam o fluxo sanguíneo pela alteração da permeabilidade capilar (Pertes & Gross, 2005; McNeely et al., 2006).

Farmacoterapia

A farmacoterapia é importante não só no controlo da dor como na inflamação que pode estar associada a DTM. A prescrição de fármacos só deve ser realizada quando outras estratégias como a alteração de hábitos alimentares e estilo de vida não são suficientes. Embora que por vezes seja o único tratamento possível, a farmacoterapia apresenta melhores resultados sempre que é utilizada em conjunto com outras modalidades terapêuticas.

Os medicamentos mais frequentemente utilizados nas DTM são os analgésicos, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), corticoesteroides, relaxantes musculares, tranquilizantes e antidepressivos (Pertes & Gross, 2005; McNeely et al., 2006).

Muito utilizado também, o “efeito placebo” pode ser definido como “qualquer efeito atribuído a um medicamento ou procedimento que não esteja relacionado com a sua farmacodinâmica ou propriedades específicas.” (Pertes & Gross, 2005) Quanto mais coloridos, maiores, com formas diferentes e mais saborosos forem os comprimidos mais efeito placebo irão ter no paciente. Embora os placebos não sejam específicos para nenhum sintoma ou patologia em concreto, vários estudos mostram a sua eficácia nas

mais variadas condições médicas. Uma atitude positiva de um paciente frente a um determinado medicamento, placebo ou não, pode ditar a sua eficácia clínica. (Pertes & Gross, 2005; Manfredini, 2010)

Abordagem cognitivo-comportamental

Num modelo biopsicossocial, a doença é vista como uma interação complexa entre fatores biológicos, psicológicos e sociais. (Manfredini, 2010). A educação do paciente é o primeiro passo para garantir um tratamento de sucesso. É importante impor responsabilidade no paciente e fazê-lo entender que é essencial que tenha uma participação ativa durante o tratamento. Deve ser feita a explicação da síndrome ou disfunção de que ele padece, assim como dar a entender a importância da alteração de alguns hábitos de vida. A dieta deve ser controlada, com comidas mais moles e pastosas, de modo a limitar o funcionamento da mandíbula. Embora muitos dos hábitos parafuncionais sejam inconscientes, o paciente deve ser avisado desse fato e ficar atento. Qualquer método que faça o paciente ficar informado e consciente deve ser adotado, de modo a que o próprio se possa ajudar a si mesmo, seja através de exercícios ou técnicas de relaxamento.

O *stress* tem sido proposto como causa etiológica de muitas disfunções, incluindo os distúrbios temporomandibulares. Embora o *stress* não cause dor de uma forma direta, pode agravá-la, assim como alterar a sua tolerância por parte do paciente. A atividade cognitiva e comportamental de um indivíduo pode alterar a sua capacidade de alterar hábitos, assim como a sua motivação. A educação e aconselhamento do estilo de vida, pode mesmo, para alguns pacientes ser a fase mais importante do tratamento. Por isso, este método, embora se apresente como um desafio para o clínico, é de extrema importância para a adesão do paciente ao tratamento e consequentemente a um tratamento o mais efetivo possível (Pertes & Gross, 2005; Manfredini, 2010).

3. TOXINA BOTULÍNICA

A *Clostridium botulinum* produz esporos capazes de sobreviver por grandes períodos de tempo em ambientes hostis. Quando em condições anaeróbicas favoráveis, os esporos podem germinar e, como resultado, originam células vegetativas com a capacidade de produzir neurotoxinas (Chen et al., 2012).

Clostridium botulinum é um termo taxonómico que descreve um grupo de espécies que têm em comum a capacidade de produzir neurotoxinas botulínicas. Dividimos estas bactérias de acordo com as suas diferenças fisiológicas em quatro grupos e oito serótipos estruturalmente parecidos designados por A, B, C1, C2, D, E, F e G (Blitzer & Sulica, 2001; Chen et al., 2012; Masuyer, Chaddock, Foster, & Acharya, 2014).

Tabela 2: Diferentes grupos da bactéria *C.botulinum* e o tipo de toxinas produzida por cada grupo (adaptado de Chen et al., 2012).

Grupos	Tipo de toxinas produzidas
I	A, Proteolíticas B, F
II	E, não-proteolíticas B, F
III	C, D
IV	G

Posteriormente à TB-A, a TB-B foi o segundo serotipo da toxina botulínica a ser aprovado para fins médicos, apresentando algumas diferenças em relação à TB-A. A TB-B é apresentada no estado líquido, não necessita de preparação prévia à sua utilização, mas como desvantagem, apresenta um menor tempo de ação do que a TB-A. No entanto, pacientes que não respondem na totalidade à terapia com a TB-A podem beneficiar da aplicação deste serotipo (Khanna & Jain, 2006).

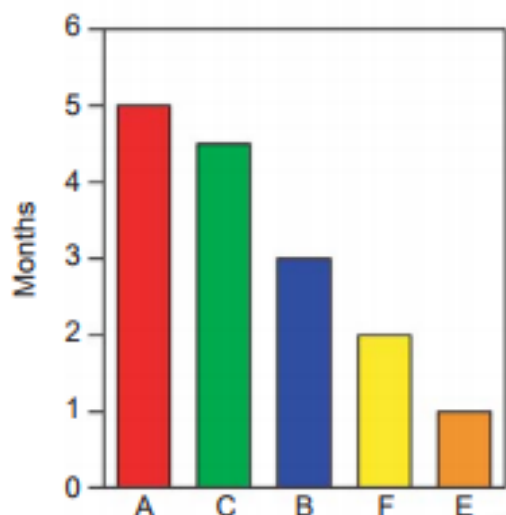


Figura 3: Comparação entre serotipos de TB relativamente à sua duração de acção nas junções neuromusculares (Adaptado de Davletov et al., 2005).

3.1. Botulismo

Botulismo é a consequência clínica do envenenamento pela toxina botulínica e pode ocorrer por três formas:

- Botulismo por intoxicação alimentar - também conhecido por botulismo clássico, foi a primeira forma de botulismo descrita na literatura. Quando comida contaminada pela toxina entra em contacto com o intestino delgado, as toxinas têm a capacidade de atravessar a parede intestinal e são absorvidas para a corrente sanguínea. Com a melhoria das técnicas de conservação de comida, este tipo de botulismo tornou-se raro;
- Botulismo por lesão cutânea – quando a bactéria entra em contacto com o organismo através de uma lesão. Comum em toxicodependentes;
- Botulismo infantil – colonização no intestino ainda imaturo de recém-nascido levando a uma libertação sistémica da bactéria (Davletov, Bajohrs, & Binz, 2005; Dhaked et al., 2010; Azam, Manchanda, Thotapalli, & Kotha, 2015).

Independentemente da maneira que a toxina entra em contacto com o organismo, os sintomas são idênticos começando por fraqueza muscular, disfagia, disfonia, visão turva e progressivamente vai causando paralisia dos músculos (Dhaked et al., 2010).

Não existe cura para o botulismo. Deste modo, a única opção é aguardar que o efeito causado pelo contacto com a toxina desapareça, ao mesmo tempo que se

providenciam cuidados intensivos e que se monitorizam os pacientes afetados (Masuyer et al., 2013).

Só os serótipos A, B, E e F causam botulismo humano, enquanto os serótipos C e D são apenas encontrados em aves e em gado (Chen et al., 2012; Masuyer et al., 2014). (Ver figura 4).







Botulinum serotype	Identification	Year
A		1897
B		1904
C		1922
D		1929
E		1934
F		1960
G	Soil	1970

Figura 4: Comparação entre serótipos de TB por ordem cronológica da sua descoberta e em que organismos foram encontrados (Adaptado de Davletov et al., 2005).

3.2. Evolução Histórica

Desde a sua descoberta em 1897, até à sua admissão como agente terapêutico em 1977 e, continuamente até aos dias de hoje, o conceito de toxina botulínica evoluiu, passando do conceito de veneno a uma versátil ferramenta terapêutica com variadas aplicações clínicas (Blitzer & Sulica, 2001).

A intoxicação pela toxina botulínica - botulismo - foi descrita, pela primeira vez, em 1820 pelo médico alemão Justinus Kerner, que relacionou as mortes por intoxicação alimentar ao consumo de salsichas embaladas (Tinastepe et al., 2015). Kerner publicou os primeiros trabalhos por envenenamento da toxina descrevendo todos os sintomas neurológicos do botulismo, propondo ainda, no final do seu trabalho, as potenciais utilidades da TB como agente terapêutico, uma vez se constatou que reduz ou bloqueia a hiperatividade e hiperexcitabilidade do sistema nervoso autónomo e motor (Chaddock & Marks 2006).

Em 1870, Mueller oficializou o nome “botulismo”, uma vez que deriva da palavra grega *botulus*, que significa salsicha (Tinastepe et al., 2015).

Em 1895, Emile-Pierre van Ermengem isola a bactéria “*Clostridium botulinum*” na sua forma cristalina, durante uma epidemia em Ellezelles, na Bélgica. Em 1946 a toxina botulínica é produzida clinicamente por Edward Schantz e só em 1981 é que a neurotoxina foi utilizada pela primeira vez em humanos pelo oftalmologista Alan Scott, na correção do estrabismo (Tinastepe et al., 2015; Chen et al., 2012).

O interesse na toxina botulínica aumenta rapidamente a partir do século XX devido à ameaça da sua utilização como arma biológica durante a segunda guerra mundial (Blitzer & Sulica, 2001; Khanna & Jain, 2006; Alshadwi et al., 2015).

Com o passar do tempo, a utilização da TB acaba por se estender a outras áreas da medicina incluindo a oftalmologia, urologia, ortopedia, controlo da dor, fins cosméticos, medicina dentária e muitas outras aplicações (Tinastepe et al., 2015). Assim, a partir da segunda metade dos anos 90, a TB foi introduzida como uma opção terapêutica para a DTM (Connelly et al., 2017).

3.3. Estrutura da Toxina Botulínica

A organização estrutural desta toxina é um resultado de milhões de anos de evolução durante os quais a relação entre a estrutura e a sua função foi-se desenvolvendo até atingir a estrutura que hoje é considerada a toxina natural mais potente conhecida pela Homem (Chaddock & Marks, 2006)

O complexo proteico que deriva da TB, é uma neurotoxina com 150 kDa e proteínas acessórias sendo constituído por uma cadeia pesada de 100 kDa (Hc) e uma cadeia leve de 50 kDa (Le) que se ligam através de uma ligação não covalente de bissulfito. A cadeia pesada contém dois domínios funcionais, uma metade N-terminal (H_n) e outra C-terminal (H_c). O domínio C-terminal contém dois sub-domínios, H_{cn} e H_{cc}. Esta cadeia é responsável pela internalização da TB nos terminais colinérgicos pré-sinápticos. A cadeia leve é uma metaloproteínase zinco dependente que cliva proteínas SNARE (soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein-receptor) pré-sinápticas envolvidas na exocitose das vesículas nos terminais nervosos, o que inibe a libertação de neurotransmissores para a fenda sináptica (Chaddock & Marks, 2006; Colhado & Ortega, 2009; Chen et al., 2012; Tinastepe et al., 2015).

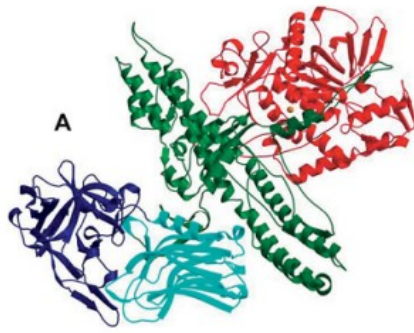


Figura 5: Estrutura tridimensional da TB-A. A LC (vermelho), Hn(verde), Hcn (azul claro) e Hcc (azul escuro) (Adaptado de Chaddock & Marks, 2006).

3.4. Mecanismo de Ação

Fisiologicamente, a TB inibe a liberação de acetilcolina nos terminais nervosos motores, o que leva a uma diminuição ou mesmo a um bloqueio da contração muscular (Sposito, 2010). O seu mecanismo de ação pode ser subdividido em quatro etapas:

- a. ligação ao terminal nervoso;
- b. internalização;
- c. translocação da membrana;
- d. proteólise de proteínas específicas (Chen et al., 2012).

A neurotoxina contém um sítio de ligação ativo no carbonilo terminal da cadeia pesada (Hc). Esta região consegue reconhecer e ligar-se a recetores de alta afinidade. Após essa ligação se realizar, a neurotoxina perde a sua estrutura tridimensional e passa a ter uma estrutura bidimensional. A alteração da estrutura incapacita a rotação e mobilidade da porção, o que vai facilitar as próximas interações membranares (Chen et al., 2012).

Após a ligação da TB aos terminais nervosos da célula neural, os recetores pré-sinápticos fazem a endocitose da neurotoxina até ao terminal nervoso motor. A endocitose efetua-se através de trocas efetuadas por vesículas e é um processo dependente de energia (Colhado & Ortega, 2009; Sposito, 2009; Chen et al., 2012). O baixo pH vai levar a alterações na conformação estrutural da cadeia leve, permitindo a sua passagem para o citoplasma do terminal nervoso (Chen et al., 2012).

Na última fase do mecanismo de ação da toxina:

A inibição da exocitose do neurotransmissor, a acetilcolina, acontece através de uma atividade proteolítica zinco dependente da cadeia leve, que quebra seletivamente as ligações peptídicas de uma proteína SNARE essencial para a liberação do neurotransmissor que é cálcio dependente. Assim, a cadeia leve exerce seu efeito quebrando as proteínas que são responsáveis pela fusão das vesículas de acetilcolina com a membrana celular do terminal nervoso (Sposito, 2009). (Ver figura 6).

Quando injetada no músculo, a TB provoca uma desnervação química do mesmo no espaço de 2-3 dias e que tem uma duração de cerca de 2 a 3 meses. Após esse tempo, o efeito da toxina cessa e o músculo recupera as suas funções (Tinastepe et al., 2015).

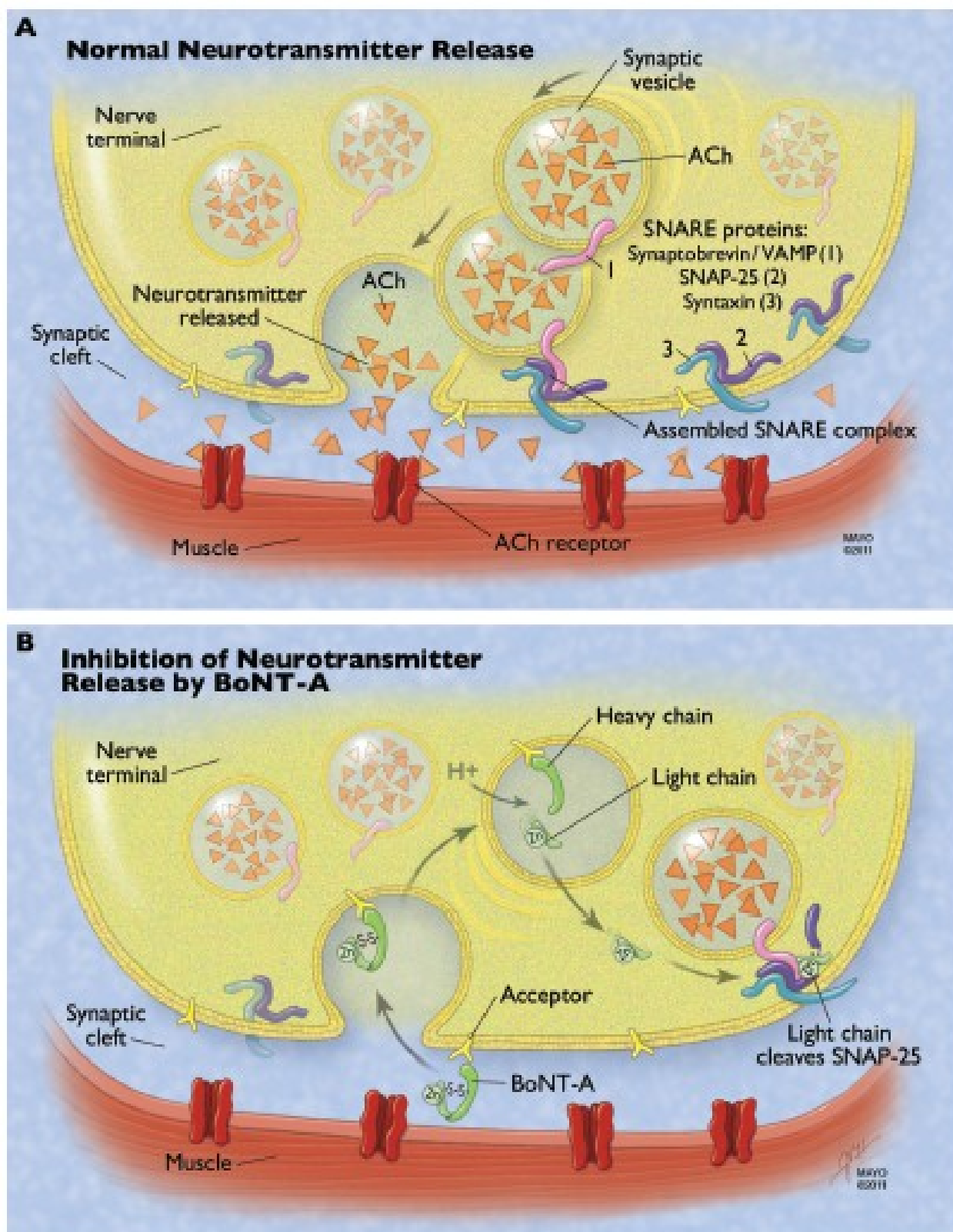


Figura 6: Mecanismo de ação da toxina botulínica ao inibir a liberação de acetilcolina. A: Liberação normal de neurotransmissores. B: Inibição de neurotransmissores pela ação da toxina botulínica (Retirado de Robertson & Garza, 2012).

3.5. Imunogenicidade

A resistência imunológica à terapia com TB é um fenômeno bem reconhecido, que causa poucos efeitos benéficos ao paciente, podendo mesmo culminar em atrofia muscular. Estes efeitos parecem ser mais frequentes em pacientes tratados com doses altas da TB em curtos intervalos de tempo (Blitzer & Sulica, 2001).

Relativamente aos mecanismos imunológicos, a presença de um corpo estranho ao organismo desencadeia o processo de formação de anticorpos. A exposição à TB estimula, portanto, uma resposta imune que ativa os linfócitos B e T, células de memória, citocinas e anticorpos. Os anticorpos formados vão bloquear a atividade biológica da toxina, não existindo uma resposta terapêutica por parte do paciente (Sposito, 2009).

Segundo Chen et al (2012), pacientes que não beneficiam do tratamento com TB são considerados resistentes primários, o que se verifica em cerca de 30% dos pacientes que receberam tratamento para a distonia cervical, sendo esta resposta uma consequência de uma incorreta dose da toxina ou de uma má seleção dos músculos. Os resistentes secundários representam 16% dos pacientes que receberam tratamento para a distonia cervical, dos quais 35% tem anticorpos contra a TB.

O desenvolvimento de anticorpos depende de fatores antigênicos extrínsecos, o que inclui a fórmula, propriedades físico-químicas, carga da proteína e as doses utilizadas nos tratamentos, assim como fatores genéticos do hospedeiro (Chen et al., 2012). De modo a minimizar esta resistência aos efeitos da toxina botulínica, é recomendada a utilização da menor dose terapêutica possível com intervalos de aplicação de, no mínimo, três meses (Bogucki & Kownacka, 2016).

3.6. Formas Comerciais

Todas as marcas disponíveis foram aprovadas pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento de patologias e sintomas específicos. É necessário dar especial atenção ao fato de que, embora seja utilizada a mesma medida de potência, esta varia em relação à dose de um serótipo para outro. É, por isso, extremamente necessária a familiarização do clínico em relação às várias fórmulas antes da sua utilização (Chen et al., 2012; Mor et al., 2015).

A medida de eleição para definir a potência da TB é a unidade rato (MU), ou seja, a quantidade de neurotoxina necessária para matar 50% de uma população de ratos fêmeas Swiss Webster (DL50). A DL50 do rato varia entre 0.5 a 5 ng/Kg dependendo do serótipo (Chen et al., 2012; Tinastepe et al., 2015).

A dose letal para uma pessoa está estimada para 30 ng⁶⁹, 0.80 a 0.90 ug por inalação, 0.09 a 0.15 ug³⁸ por meio intravenoso. Se assumirmos que o peso médio da população é de 70kg, seriam apenas necessários 39.2g de toxina botulínica para erradicar a espécie humana (Dhaked et al., 2010).

Segundo Srivastava et al., (2017) conseguimos encontrar no mercado seis formas comerciais desta toxina em que quatro delas são TB-A e as outras duas TB-B, sendo que estes dois são os únicos serótipos disponíveis.

A TB-A foi aprovada pela FDA em 1989, para o tratamento do estrabismo, blefaroespasmos (contração involuntária do músculo orbicular) e espasmo hemifacial. Entre os anos de 2000 e 2010 são também aprovados pela FDA os tratamentos para distonia cervical, uso cosmético, hiperidrose axilar e enxaquecas crônicas (Chen et al., 2012). (Ver tabela 3).

Tabela 3: Aprovação pela FDA das toxinas e sua utilização (Adaptado de Chen et al., 2012).

Nome Comercial	Ano	Aprovação pela FDA
BOTOX OnabotulinumtoxinA Quantidade (U): 50, 100, 200	1989	Estrabismo, Blefaroespasma, doenças relacionadas com o nervo facial
	2000	Distonia cervical
	2002	Uso cosmético
	2004	Hiperidrose axiliar
	2010	Enxaquecas crônicas
	2011	Incontinência
DYSPORT AbobotulinumtoxinA Quantidade (U): 300, 500	2009	Distonia cervical Uso cosmético
	XEOMIN IncobotulinumtoxinA Quantidade (U): 50, 100	2010
2011		Uso cosmético
MYBLOC / NEUROBLOC RimabotulinumtoxinB Quantidade (U): 2500, 5000, 10000	2010	Bleferoespasma Distonia Cervical
	2011	Uso cosmético

O Botox (Allergan Inc), nos EUA, e o Dysport (Speywood Pharmaceuticals, Maidenhead, UK), na Europa, são as formas comerciais mais conhecidas da TB-A. Na Alemanha, conhece-se o Xeomin (Merz Pharmaceuticals, Germany) e na China, o Prosigne (Lanzhou Biological Products Institute, China) (Srivastava et al., 2017).

Em 2000, a FDA aprova a utilização da TB-B em pacientes com distonia cervical. As suas formas comerciais são o Myobloc (Elan Pharmaceuticals, San Diego, CA) e o Neurobloc (Elan Pharmaceuticals, Shannon, County Clare, Ireland) (Chen, 2012; Chen et al., 2012; Srivastava et al., 2017).



Figura 7: Apresentação comercial do Botox (Allergan Inc.) (Adaptado de Nayyar, Kumar, Nayyar, Singh, 2014).

3.7. Aplicações Clínicas

A utilização da toxina botulínica, é mais conhecida pelas suas aplicações cosméticas, no entanto foram aprovados pela FDA uma variedade imensa de aplicações em diferentes áreas da saúde. Conhece-se hoje aplicação em oftalmologia, urologia, ginecologia, gastroenterologia, neurologia, medicina dentária e, até mesmo, em procedimentos na área da medicina veterinária (Dhaked et al., 2010). (Ver tabela 4).

Segundo Nayyar et al., 2014, em medicina dentária, a toxina botulínica tipo A pode ser utilizada no tratamento de bruxismo, desordens temporomandibulares, espasmos mandibulares, na correção de sorriso gengival, na hipertrofia do masseter, implantologia e distonias oromandibulares.

Tabela 4: Aplicações clínicas da toxina botulínica (adaptado de Dhaked et al., 2010; Azam et al., 2015).

Indicação	Exemplos
Distonias	Distonia cervical Distonia oromandibular Distonia da laringe Distonia maxilar Distonia dos membros e Caibras ocupacionais
Uso cosmético	Rugas de expressão
Hiperatividade de glândulas	Sialorreia Hiperidrose palmar e axiliar Síndrome de Frey Síndrome lágrimas de corcodilo
Síndromes Dolorosas	Enxaqueca Dor miofascial
Neurologia	Espasmos Paralisia cerebral Esclerose Múltipla Lesão da medula espinal Lesão cerebral
Oftalmologia	Estrabismo Blefarospasmo Espasmo hemifacial
Gastroenterologia	Anismo Acalásia Fissuras anais crônicas
Urologia	Dissinergia do detrusor do esfíncter Hiperatividade do detrusor
Ginecologia	Vaginismo
Medicina Dentária	Disfunções temporomandibulares relacionadas com o aumento da atividade muscular Bruxismo
Medicina Veterinária	Ladrar dos cães

3.8. Preparação da Toxina Botulínica

Após um processo de purificação da toxina através do composto químico sulfato de amónio, diluição com albumina de plasma humano e após desidratação por meios de liofilização, a toxina está pronta para ser colocada nos respetivos frascos (Tinapeste et al, 2015).

A solução de toxina botulínica tipo A tem um pH ótimo que varia entre 4.2 e 6.8 e deve ser armazenada a uma temperatura de -5°C antes da sua preparação. A preparação é feita com a diluição da toxina em cerca de 1-5ml de solução salina de cloreto de sódio a 0.9% e preservado até no máximo de quatro horas entre os 2-8°C antes da sua utilização (Azam et al., 2015; Srivastava et al., 2015). Em contraste, a TB-B é apresentada na forma líquida e não necessita de preparação prévia à sua utilização (Alshadwi et al., 2015).

3.9. Técnica de Aplicação

Os efeitos da TB são relacionados com a dose administrada, o que permite modificá-las e controlá-las consoante as necessidades do paciente. Até hoje, ainda não existe um protocolo de aplicação nem uma dose *standard* a ser aplicada. Por este motivo, não existe maneira de perceber a dose mínima terapêutica necessária para um paciente que nunca tenha sido tratado com este método anteriormente, o que implica a terapêutica por tentativas. É aconselhado começar com a dose mais baixa e ir aumentando assim que a primeira dose tenha alcançado o seu máximo efeito (Blitzer & Sulica, 2001; Quezada-Gaon, Wortsman, Penaloza, & Carrasco, 2016).

A injeção da toxina é feita por uma via intramuscular e é realizada através de uma técnica básica:

1. Localiza-se o ponto-gatilho e zonas do músculo rígidas através da palpação;
2. Quando localizado o local correto, limpa-se a pele com álcool. Aprisiona-se o ponto a ser injetado entre dois dedos para a agulha ser colocada nessa área;
3. Após a inserção da agulha na profundidade desejada deve ser feita aspiração de modo a confirmar que a agulha não está em nenhum vaso e deposita-se o conteúdo da seringa;

4. Após a injeção tenha sido completada deve-se colocar uma gaze estéril e fazer pressão no local injetado por cerca de 5 a 10 segundo (Okeson, 2003).

Deve ter-se em conta que as técnicas de injeção variam de acordo com o local que se pretende tratar e que o clínico deve estar familiarizado com a anatomia de todos os músculos, de modo a evitar danos em estruturas vizinhas (Blitzer & Sulica, 2001; Okeson, 2003). Também existe difusão da toxina no músculo, num raio de cerca de 1 cm e, por esse motivo, são preferíveis mais injeções em localizações variadas do músculo, ao invés de menos injeções mais concentradas (Blitzer & Sulica, 2001; Song, Schwartz, Blitzer, 2006).

Para tratar disfunções do sistema mastigatório, as injeções devem ser realizadas com uma agulha de 12mm e com uma força de 30g. O paciente deve estar sentado na cadeira, com o músculo relaxado. Durante 4 horas após a aplicação, o paciente deve permanecer numa posição o mais vertical possível de modo a impedir a difusão da TB para os músculos da garganta. Normalmente, a injeção é feita no músculo temporal e no masseter, e, em raras exceções, efetua-se no músculo pterigoideu lateral (Bogucki & Kownacka, 2016).

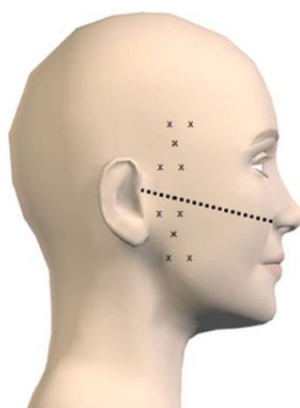


Figura 8: Localizações propostas para injeção com Botox no músculo temporal e no masseter (retirado de Alshadwi et al., 2015).

Segundo Alshadwi et al. (2015), uma quantidade de 25 U de Botox é aplicada em cada músculo temporal, 20 U em cada músculo masseter e no pterigoideu lateral 15 U. Já segundo Song et al. (2006) quantidades de 10-25 U em cada músculo temporal, 25-50 U no masseter e 7.5-10 U no pterigoideu lateral revelam resultados mais favoráveis.



Figura 9: Injeção no masseter orientada com electromiografia (Song et al., 2007)

3.10. Contraindicações

Embora seja considerado um tratamento bastante seguro, a utilização da TB apresenta algumas contraindicações, como qualquer outro medicamento. A sua utilização não é recomendada a pacientes psicologicamente instáveis ou com expectativas irreais, a pacientes alérgicos a qualquer um dos componentes presentes na TB-A e TB-B e a infecção ou inflamação no local de aplicação proposto. A sua utilização está, para além disso, contraindicada a mulheres grávidas ou em período de amamentação e em pacientes com disfunções neuromusculares (miastenia gravis, Síndrome Eaton- Lambert, esclerose múltipla).

A toxina botulínica pode provocar algumas interações medicamentosas com anticoagulantes ou qualquer medicação que interfira com a transmissão neuromuscular, como os aminoglicosídeos, ciclosporinas e penicilamina (Khanna & Jain, 2006; Antonia et al., 2013; Nayyar et al., 2014; Tinastepe et al., 2015; Mor et al., 2015; Alshadwi et al., 2015).

3.11. Efeitos Secundários

Segundo a Organização Mundial de Saúde, efeito secundário é “qualquer efeito não desejado de um medicamento que foi utilizado nas doses recomendadas”. Até aos dias de hoje, foram relatados efeitos secundários locais e sistémicos da toxina botulínica

em aplicações para tratamentos relacionados com patologias da cabeça e do pescoço (Tinastepe et al., 2015).

Quando injetada no músculo, a TB demora cerca de uma semana a manifestar os primeiros efeitos secundários que se fazem sentir até, no máximo, duas semanas. A duração e severidade destes sintomas vão depender da dose de TB aplicada, uma vez que os seus efeitos são dose-dependentes (Tinastepe et al., 2015).

Dependendo da zona submetida à injeção, os efeitos secundários são variados. Entre estes, conhecem-se secura nos olhos, fraqueza dos músculos injetados, expressões faciais assimétricas, xerostomia, disfagia, restrição na abertura da boca, dores de cabeça, virão turva, dificuldades na mastigação e respiração. Já foram reportados efeitos secundários parecidos aos sintomas da gripe como palpitações, fraqueza, náuseas e prurido, sendo estes considerados como efeitos sistémicos (Tinastepe et al., 2015).

Quando aplicadas diversas vezes e por um grande e continuado período de tempo, as injeções de TB podem levar à atrofia, normalmente reversível, do músculo no qual são injetadas (Azam et al., 2015).

4. TOXINA BOTULÍNICA NO TRATAMENTO DE DTM

A primeira abordagem de tratamento de disfunções temporomandibulares deve ser minimamente invasiva, conservadora e reversível. Essa abordagem passa por terapia oclusal com goteiras, fisioterapia, modificação de hábitos comportamentais e alimentares e farmacoterapia (Machado, dos Santos, Custódio, Cunali, 2012; Baker & Nolan, 2017). Segundo Von Lindern et al. (2003), 20% dos pacientes não obtém resultados satisfatórios com esta primeira linha de tratamento.

A injeção de toxina botulínica tipo A tem demonstrado ser uma alternativa viável de tratamento para pacientes que não respondem aos tratamentos convencionais da disfunção temporomandibular (Machado et al., 2012).

Tratamento de DTM de origem miogénica

De acordo com *Research Diagnostic Criteria*, a dor miofascial é a dor mais comum associada a disfunções temporomandibulares. É caracterizada por uma dor difusa nos músculos mastigadores e por tensão muscular à palpação. Os principais fatores etiológicos passam por fadiga muscular, interferências oclusais, má gestão de *stress* ou de hábitos parafuncionais que levam à hiperatividade muscular. Esta hiperatividade pode culminar na compressão de pequenos vasos sanguíneos provocando zonas de isquemia e levar à libertação de nociceptores, que provocam dor. Devido às suas características, é expectável que uma terapia com TB diminua o *stress* muscular associado a estes músculos (Von Lindern, Nierderbagen, Bergé, 2003; Alshadwi et al., 2015; Baker & Nolan, 2017).

Em 1994, Girdler descreveu a utilização de TB-A no tratamento da dor miofascial e, desde então, vários estudos foram realizados (Baker & Nolan, 2017).

Em 2008, foi realizado um estudo prospetivo, aleatório, duplo-cego e placebo-controlado em vinte e quatro pacientes no sentido de avaliar os efeitos da toxina botulínica no tratamento de pacientes com dor miofascial com ou sem deslocamento anterior do disco. Os pacientes foram divididos em dois grupos. O grupo experimental foi injetado com 30 U de TB-A em cada masseter, num total de 60 U e em cada temporal 20 U num total de 40 U. O grupo de controlo foi injetado com uma solução salina. Observou-se que, ao fim de 14 dias após o início do tratamento, o potencial de

ação do músculo masseter diminuiu em 80%, assim como também se registou uma diminuição da dor relatada pelos pacientes (Kutoglu et al., 2008).

Num outro estudo clínico aleatório com 18 pacientes com dor miofascial, limitação dos movimentos mandibulares ou bruxismo, De Carli et al. (2016), compararam o uso de laser de baixa intensidade com a aplicação de toxina botulínica. Os pacientes foram divididos em dois grupos. O grupo que recebeu TB-A foi injetado com 30U na primeira sessão e posteriormente, numa segunda sessão, com mais 15U. A medição da dor foi realizada através da escala analógica visual (VAS). Os resultados do estudo mostram que a redução da sintomatologia dolorosa apenas ocorreu após 30 dias da primeira injeção. Estatisticamente o tratamento não se mostrou eficaz na melhoria da limitação dos movimentos mandibulares (De Carli et al., 2016).

Kim e associados realizaram um estudo com 21 pacientes nos quais se aplicou um total de 500 U de TB-A nos músculos masseter e temporal. Foram avaliados parâmetros como a intensidade da dor, incapacidade, nível de dor crónica, índice de depressão e sintomas físicos. Após constatarem que a terapêutica revelou efeitos positivos no que concerne aos sintomas da doença, como, por exemplo, a redução da intensidade da dor, os autores concluíram que a aplicação de TB-A nos músculos mastigadores pode ser apresentada como uma opção segura e útil no controlo da dor em pacientes com sintomatologia dolorosa (Kim, Yun, & Kim, 2016).

Outro estudo piloto, aleatório, duplo-cego e placebo- controlado composto por 19 pacientes divididos em dois grupos. O grupo experimental foi submetido a injeções com uma quantidade de TB-A de 50 U em cada masseter, prefazendo um total de 100 U, 25 U em cada temporal num total de 50 U e 10 U em cada um dos pterigoides laterais, num total de 20 U. O grupo de controlo foi injetado com uma solução salina. A dor foi analisada através do VAS, numa escala de 0 a 10. Os resultados obtidos neste estudo vão ao encontro de todos os outros trabalhos já discutidos. (Patel, Lerner, & Blitzer, 2017).

A contradizer os outros estudos até aqui citados, em 2010, um estudo aleatório, controlado e duplo-cego foi realizado com 21 pacientes com dor miofascial. Estes pacientes não apresentaram melhorias nos sintomas após aplicação de tratamentos convencionais. Nesses pacientes injetaram-se 25 U por masseter, num total de 50 U. Os resultados não mostraram diferenças significativas nos efeitos da TB-A comparativamente aos efeitos causados pela administração de um placebo e, por essa

razão, os autores concluíram que a TB-A não é um método eficaz no tratamento de pacientes com dor miofascial (Ernberg, Hedenberg-Magnusson, List, Svensson, 2011).

Tendo em conta que não existe homogeneidade nos resultados quanto à eficácia da terapia com TB-A, Baker e Nolan (2017) realizaram um estudo de séries de casos prospectivos em 19 pacientes com duração de 12 meses e injeções com TB-A no músculo temporal e no masseter. A intensidade da dor foi medida através da escala analógica visual e com uma avaliação global médica. Concluíram, nos seus estudos, que a TB-A é um tratamento seguro e eficaz para a dor miofascial. No entanto, sugerem que serão necessários mais ensaios clínicos de controlo de modo a confirmar os resultados obtidos e a obter uma resposta conclusiva relativamente à eficácia da toxina.

Tratamento de DTM de origem articular

O deslocamento do disco é caracterizado por uma relação anormal entre o disco articular, o côndilo da mandíbula e o tubérculo articular. Pode ser com redução, quando o disco esta deslocado numa posição anterior ou ântero-medial com a boca fechada e volta espontaneamente à sua posição normal durante a abertura da boca. A principal característica deste tipo de deslocamento é a presença de cliques durante a abertura. Este tipo de disfunção pode levar à adaptação fisiológica da articulação, através do alongamento do ligamento posterior. Quando não existe sintomatologia dolorosa associada, não requer tratamento.

No deslocamento sem redução existe uma falha na recapturação do disco durante o fecho da boca. Neste tipo de deslocamento o sinal clínico mais obvio é a limitação acentuada da abertura da boca. O tratamento de episódios agudos passa por mobilização manual da ATM ou manobra de Nélaton. (Pertes & Gross, 2005; Bouso et al., 2010).

A aplicação de toxina botulíca no músculo ptérgoideu lateral, em pacientes com este deslocamento do disco tem sido um tipo de opção terapêutica.

Com o intuito de verificar a eficácia da aplicação de toxina botulínica no tratamento do deslocamento do disco, foi injetada uma quantidade de 25 a 50U de TB-A no músculo pterigoideu lateral após o reposicionamento manual do côndilo. Esta aplicação foi realizada em cinco pacientes idosos, todos diagnosticados com outras doenças neurológicas ou doenças sistémicas. Três pacientes sofriam de deslocamento do disco bilateral sendo que o outro paciente apenas tinha episódios frequentes de

deslocação unilateral. Este estudo concluiu que esta é uma opção conservadora e pode ser facilmente utilizada em pacientes com outras complicações de saúde. Todos os pacientes em estudo tiveram resultados positivos. Num período de observação de três meses a um ano não foram necessárias mais injeções de TB-A (Fu, Chen, Sun, Zhang, & Ma, 2010).

Quando não existe coordenação entre os feixes do músculo pterigoideu lateral, existem movimentos anormais do disco. Associado a esses movimentos pode estar a existência de um clique ou estalos durante a abertura e fecho da boca. Tendo isso em conta, foi realizado um estudo, com seis pacientes com queixas de dor associada à articulação temporomandibular acompanhada de clique. Foram realizadas injeções de 35U de TB-A no músculo pterigoideu lateral. Os autores deste estudo concluíram que a aplicação de TB-A leva ao desaparecimento clínico do clique e estalos assim como uma melhoria significativa da posição do disco, comprovada por ressonância magnética (Emara, Faramawey, Hassaan, & Hakam, 2013).



Figura 10: Injeção de toxina botulínica tipo A no músculo pterigoideu lateral (retirado de Emar et al., 2013).

Num estudo de caso, um paciente do sexo feminino com noventa e nove anos de idade apareceu numa consulta de urgência com deslocamento do disco articular. A paciente apresentava história de doença cerebrovascular, ataques isquémicos transitórios e osteoporose. Devido a estas condições, Oztel e associados precisavam de um método conservador e seguro e, por isso, injetaram 25U de TB-A nos músculos pterigoideu lateral. Após seis meses da realização do procedimento, a paciente não sofreu mais

nenhum episódio de deslocamento da ATM nem qualquer outro tipo de complicações. Os autores consideram que este é um método seguro, eficaz e pouco invasivo (Oztel, Bilski, & Bilski, 2017).

5. TOXINA BOTULÍNICA NOS FATORES ETIOLÓGICOS DE DTM

Hábitos parafuncionais

O termo “parafunção” foi introduzido pela primeira vez por Drum, de modo a possibilitar a distinção entre o *stress* oclusal fisiológico, realizado durante a mastigação, durante a fala e deglutição, e o *stress* não fisiológico, caracterizado por ações como o ranger dos dentes, morder as bochechas e os lábios ou morder objetos (Shetty, Pitti, Babu, Kumar, & Deepthi, 2010).

O termo “*la bruxomanie*” foi introduzido pela primeira vez por Marie Pietkiewiez em 1907 (Shetty et al., 2010). Hoje conhecido por bruxismo, é o ato de ranger ou apertar os dentes do maxilar superior com o inferior de uma forma não consciente, que ocorre, geralmente, durante a noite, embora também possa ocorrer durante o dia. A atividade muscular exagerada e contínua durante longos períodos de tempo, provocada pela contínua contração dos músculos, inibe um adequado aporte sanguíneo, necessário ao normal funcionamento dos tecidos (Biasotto-Gonzalez, 2005). Predisposição genética, medicação e *stress* emocional parecem estar relacionados com o aumento deste hábito parafuncional (Biasotto-Gonzalez, 2005).

Com o intuito de perceber se a toxina botulínica tipo A poderia ser, ou não, uma boa opção terapêutica para este tipo de disfunção vários estudos foram realizados.

Em 2008, foi realizado um estudo piloto, aleatório, duplo-cego, placebo-controlado com 20 pacientes. O objetivo é identificar a eficácia da TB-A no tratamento da dor miofascial e na redução da atividade muscular em pacientes diagnosticados com bruxismo. Foram avaliados uma série de parâmetros, tanto objetivos como subjetivos após uma semana, um mês e, por fim, seis meses. Os resultados deste estudo suportam que a TB-A se mostra um tratamento eficaz nas disfunções temporomandibulares, comparativamente a um placebo (Guarda-Nardini et al., 2008).

Um estudo clínico prospectivo, aleatório e controlado onde 50 pacientes diagnosticados com bruxismo excêntrico foram divididos em dois grupos. Um grupo de 25 pacientes recebeu TB-A e outro, de controle, foi submetido a tratamentos convencionais. Injetaram-se 20 U de toxina em cada masseter. Os pacientes foram avaliados após uma semana, dois meses, seis meses e, finalmente, após um ano. Neste estudo, considerou-se a terapia com toxina um método seguro e eficaz contra a dor

miofascial e disfunções temporomandibulares associadas ao bruxismo (Al-Wayli, 2017).

Outro estudo, composto por 25 pacientes diagnosticadas com bruxismo, permitiu concluir que, após injeções em cada masseter com 20 U de toxina botulínica, é possível observar resultados ao fim de 14 dias da aplicação. Concluiu-se que existem diferenças significativas na redução da dor e no bruxismo após submissão à terapia mas, relativamente à limitação dos movimentos mandibulares, não foram observadas melhorias (Asutay, Atalay, Asutay, & Acar, 2017).

Hipertrofia do masseter

Pacientes com bruxismo apresentam, normalmente hipertrofia do masseter, o que provoca alterações faciais estéticas. O tratamento comum é a ressecção cirúrgica que acarreta vários riscos, incluindo a assimetria da mandíbula, fratura do côndilo e danos no nervo alveolar inferior (Nayyar et al., 2014; Lee, Kim, Lee, Yu, Baik, 2017). A utilização da toxina Botulínica tipo A apresenta-se como uma hipótese mais segura de tratamento para a hipertrofia do masseter. Lee et al., 2017 no seu estudo longitudinal com 20 voluntários saudáveis concluiu que a espessura do músculo masseter diminuiu assim como diminuição no volume do ângulo da mandíbula após injeções de 25 U por cada músculo.

Quezada-Gaon e associados fizeram um estudo com 10 indivíduos diagnosticados com bruxismo e com alterações estéticas faciais devido à hipertrofia do masseter. Injetaram 25 U de TB-A no masseter sendo que os resultados após 3 meses são significativos e podem ser observados na figura 11 (Quezada-Gaon et al., 2016).



Figura 11: Antes (à esquerda) e 3 meses após (à direita) injeção com TB-A no músculo masseter (Retirado de Quezada-Gaon et al., 2016).

Com o mesmo intuito, Pihut e associados (2016) realizaram um estudo prospectivo com 42 pacientes. Foi efetuada uma aplicação intramuscular de 21 U de Botox (Allergan) de cada lado do músculo masseter. Os resultados foram favorecedores à utilização de TB-A na terapia de disfunções temporomandibulares e os autores consideraram que seja um método eficiente (Pihut, Ferendiul, Szewczk, Kasprzyk, & Wieckiewicz, 2016).

III.. CONCLUSÃO

- ❖ Não existe uma dose ou técnica *standard* de aplicação da toxina botulínica.
- ❖ Muitos estudos mostram que a utilização de toxina botulínica proporciona um alívio da dor por diminuir a intensidade e frequência da atividade muscular. Para pacientes em que a terapia tradicional não resulte, a aplicação de TB-A mostra-se como uma boa alternativa minimamente invasiva, previsível e segura.
- ❖ Embora os resultados dos vários estudos que relacionam a toxina botulínica com disfunções temporomandibulares sejam promissores, não existe consenso nos resultados apresentados.
- ❖ É importante referir que muitos dos estudos, até agora efetuados, apresentam algumas limitações.
- ❖ Apesar de se encontrar em falta uma forte evidência científica da eficácia da terapia com toxina botulínica, os resultados positivos da maioria dos estudos não podem ser postos de parte, pois não deve ser ignorada qualquer alternativa que ajude os profissionais de saúde a melhorar a qualidade de vida dos seus pacientes.

IV. BIBLIOGRAFIA

- Alshadwi, A., Nadershah, M., & Osborn, T. (2015). Therapeutic Applications of Botulinum Neurotoxins in Head and Neck Disorders. *Saudi Dental Journal*, 27(1), 3–11. doi:10.1016/j.sdentj.2014.10.001
- Al-Wayli, H. (2017). Treatment of Chronic Pain Associated With Nocturnal Bruxism With Botulinum Toxin. A Prospective and Randomized Clinical Study. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 9(1), e112–e117. doi:10.4317/jced.53084
- Antonia, D. M., Netto, R. M.O., Sanches, M. L., & Guimarães, A. S. (2013). Jaw Muscles Myofascial Pain and Botulinum Toxin. *Rev. Dor São Paulo*, 14(1), 52–57. doi:10.1590/S1806-00132013000100013
- Asutay, F., Atalay, Y., Asutay, H., & Acar, A. H (2017). The Evaluation of the Clinical Effects of Botulinum Toxin on Nocturnal Bruxism. *Pain Research and Management*, 2017, 1–5. doi:10.1155/2017/6264146
- Azam, A., Manchanda, S., Thotapalli, S., & Kotha, S. (2015). Botox Therapy in Dentistry : A Review. *Journal of International Oral Health*, 7(Suppl 2), 103–105.
- Baker, J. S., & Nolan, P. J. (2017). Effectiveness of Botulinum Toxin Type A for the Treatment of Chronic Masticatory Myofascial Pain: A Case Series. *The Journal of the American Dental Association*, 148(1), 33–39. doi:10.1016/j.adaj.2016.09.013
- Biasotto-gonzalez, D. A. (2005). *Abordagem Interdisciplinar das Disfunções Temporomandibulares*. E. Manole, Ed.
- Blitzer, A., & Sulica, L. (2001). Botulinum Toxin: Basic Science and Clinical Uses in Otolaryngology. *Laryngoscope*, 111(2), 218–226. <https://doi.org/10.1097/00005537-200102000-00006>
- Bogucki, Z., & Kownacka, M. (2016). 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*, 25(3), 569–573. doi:10.17219/acem/41923
- Bouso, O. V., González, G. F., Mommsen, J., Grau, V. G., Fernández, J.R., Micas, M.M. (2010). Neurogenic Temporomandibular Joint Dislocation Treated With

- Botulinum Toxin: Report of 4 Cases. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, 109(3), e33–e37. doi:10.1016/j.tripleo.2009.10.046
- Bumann, A., & Lotzmann, U. (2002). *Disfunção Temporomandibular Diagnóstico Funcional e Princípios Terapêuticos*. Artmed, Ed.
- Calixtre, L. B., Moreira, R. F. C., Franchini, G. H., Albuquerque-Sendín, F., & Oliveira, A. B. (2015). 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*, 42(11), 847–861. doi:10.1111/joor.12321
- Chaddock, J. A., & Marks, P. M. H. (2006). Clostridial Neurotoxins: Structure-function Led Design of New Therapeutics. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 63(5), 540–551. doi:10.1007/s00018-005-5505-5
- Chen, S. (2012). Clinical Uses of Botulinum Neurotoxins: Current Indications, Limitations and Future Developments. *Toxins*, 4(10), 913–939. doi:10.3390/toxins4100913
- Chen, Z. P., Morris, J. G., Rodriguez, R. L., Shukla, A. W., Tapia-Núñez, J., & Okun, M. S. (2012). Emerging Opportunities for Serotypes of Botulinum Neurotoxins. *Toxins*, 4(11), 1196–1222. doi:10.3390/toxins4111196
- Colhado, O. C. G., Boeing, M., & Ortega, L. B. (2009). Botulinum Toxin in Pain Treatment. *Brazilian Journal of Anesthesiology*, 59(3), 366–381. doi:10.1590/S0034-70942009000300013
- Connelly, S. T., Myung, J., Gupta, R., Tartaglia, G. M., Gizdulich, A., Yang, J., & Silva, R. (2017). 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*, 46(3), 322–327. doi:10.1016/j.ijom.2016.11.004

- Davletov, B., Bajohrs, M., & Binz, T. (2005). Beyond BOTOX: Advantages and Limitations of Individual Botulinum Neurotoxins. *Trends in Neurosciences*, 28(8), 446–452. doi:10.1016/j.tins.2005.06.001
- De Carli, B. M. G., Magro, A. K. D., Souza-Silva, B. N., Matos, F. de S., De Carli, J. P., Paranhos, L. R., & Magro, E. D. (2016). The Effect of Laser and Botulinum Toxin in the Treatment of Myofascial Pain and Mouth Opening: A Randomized Clinical Trial. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 159, 120–123. doi:10.1016/j.jphotobiol.2016.03.038
- Dhaked, R. K., Singh, M. K., Singh, P., & Gupta, P. (2010). Botulinum Toxin: Bioweapon & Magic Drug. *The Indian Journal of Medical Research*, 132(5), 489–503. doi:IndianJMedRes_2010_132_5_489_73315
- Emara, A. S., Faramawey, M. I., Hassaan, M. A., & Hakam, M. M. (2013). Botulinum Toxin Injection for Management of Temporomandibular Joint Clicking. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 42(6), 759–764. doi:10.1016/j.ijom.2013.02.009
- 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. doi:10.1016/j.pain.2011.03.036
- Filho, R. A. B., Ramacciotti, T. C., Fregni, F., & Sena, E. P. (2012). Tratamento Farmacológico da Desordem Temporomandibular Muscular: Uma Revisão Sistemática. *Revista de Ciências Médicas E Biológicas*, 11(2), 249–254.
- Freund, B. J., & Schwartz, M. (2002). Relief of Tension-type Headache Symptoms in Subjects With Temporomandibular Disorders Treated With Botulinum Toxin-A. *Headache*, 42(10), 1033–1037. doi:10.1046/j.1526-4610.2002.02234.x
- Fu, K.-Y., Chen, H.-M., Sun, Z.-P., Zhang, Z.-K., & Ma, X.-C. (2010). Long-term Efficacy of Botulinum Toxin Type A For the Treatment of Habitual Dislocation of the Temporomandibular Joint. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 48(4), 281–284. doi:10.1016/j.bjoms.2009.07.014

- Guarda-Nardini, L., Manfredini, D., Salamone, M., Salmaso, L., Tonello, S., & Ferronato, G. (2008). Efficacy of Botulinum Toxin in Treating Myofascial Pain in Bruxers: A Controlled Placebo Pilot Study. *Cranio - Journal of Craniomandibular Practice*, 26(2), 126–135. doi:10.1179/crn.2008.017
- Khanna, S., & Jain, S. (2006). Botox: The Poison That Heals. *International Dental Journal*, 56(6), 356–8. doi:10.1111/j.1875-595X.2006.tb00341.x
- Kim, H. S., Yun, P. Y., Kim, Y. K. (2016) A clinical evaluation of botulinum toxin-A injections in the temporomandibular disorder treatment. *Maxillofac Plast Reconstr Surg*. 38(1), 1-5. doi: 10.1186/s40902-016-0051-7.
- Kurtoglu, C., Gur, O. H., Kurkcu, M., Sertdemir, Y., Guler-Uysal, F., & Uysal, H. (2008). Effect of Botulinum Toxin-A in Myofascial Pain Patients With or Without Functional Disc Displacement. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery: Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 66(8), 1644–51. doi:10.1016/j.joms.2008.03.008
- Lee, H.-J., Kim, S.-J., Lee, K.-J., Yu, H.-S., & Baik, H.-S. (2017). Repeated Injections of Botulinum Toxin into the Masseter Muscle Induce Bony Changes in Human Adults: A Longitudinal Study, *Korean J Ortho.*, 47(4), 222–228. doi:10.4041/kjod.2017.47.4.222
- Machado, E., Zuchetto, L., Santos, D., Custódio, L. G., & Cunali, P. A. (2012). Botulinum Toxin for Treating Muscular Temporomandibular Disorders: A Systematic Review Botulinum Toxin for Treating Muscular Temporomandibular Disorders: A systematic review special article. *Dental Press Journal of Orthodontics Dental Press J Orthod*, 17(66), 167–71. doi:10.1590/S2176-94512012000600029
- Manfredini, D. (2010). *Current Concepts on Temporomandibular Disorders*. Quintessence.
- Masuyer, G., Chaddock, J. A., Foster, K. A., & Acharya, K. R. (2014). Engineered Botulinum Neurotoxins as New Therapeutics. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 54(1), 27–51. doi:10.1146/annurev-pharmtox-011613-135935

- McNeely ML, Armijo Olivo S, Magee DJ. A systematic review of the effectiveness of physical therapy interventions for temporomandibular disorders. *Physical therapy*. 2006;86(5):710-25. doi: 10.1093/ptj/86.5.710
- Moon, Y.-M., Kim, Y.-J., Kim, M.-K., Kim, S.-G., Kweon, H., & Kim, T.-W. (2015). Early Effect of Botox-A Injection Into The Masseter Muscle of Rats: Functional and Histological Evaluation. *Maxillofacial Plastic and Reconstructive Surgery*, 37(1), 46. doi:10.1186/s40902-015-0049-6
- Mor, N., Tang, C., & Blitzer, A. (2015). Temporomandibular Myofacial Pain Treated With Botulinum Toxin Injection. *Toxins*, 7(8), 2791–2800. <https://doi.org/10.3390/toxins7082791>
- Nayyar, P., Kumar, P., Nayyar, P. V., & Singh, A. (2014). Botox: Broadening the horizon of dentistry. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 8(12), ZE25-ZE29. doi:10.7860/JCDR/2014/11624.5341
- Okeson, J. P. (2003). *Management of Temporomandibular Disorders and Occlusion* (7th ed.). Elsevier - Health Sciences Division.
- Oztel, M., Bilski, W. M., & Bilski, A. (2017). Botulinum Toxin Used to Treat Recurrent Dislocation of the Temporomandibular Joint in a Patient With Osteoporosis. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 55(1), e1–e2. doi:10.1016/j.bjoms.2016.05.012
- Palla, S. (2004). *Mioartropatias do Sistema Mastigatório e Dores Orofaciais*. São Paulo: Editora Artes Médicas Ltda
- Patel, A. A., Lerner, M. Z., & Blitzer, A. (2017). IncobotulinumtoxinA Injection for Temporomandibular Joint Disorder: A Randomized Controlled Pilot Study. *Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology*, 126(4), 328–333. doi:10.1177/0003489417693013
- Pertes, R. A., & Gross, S. G. (2005). *Tratamento clínico das disfunções temporomandibulares e da dor orofacial*. São Paulo: Quintessence editora Ltda.

- Pihut, M., Ferendiuk, E., Szewczyk, M., Kasprzyk, K., & Wieckiewicz, M. (2016). 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*, 17, 29. doi:10.1186/s10194-016-0621-1
- Quezada-Gaon, N., Wortsman, X., Peñaloza, O., & Carrasco, J. E. (2016). Comparison of Clinical Marking and Ultrasound-guided Injection of Botulinum Type A Toxin Into the Masseter Muscles For Treating Bruxism and its Cosmetic Effects. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 15(3), 238–244. doi:10.1111/jocd.12208
- Raphael, K. G., Tadinada, A., Bradshaw, J. M., Janal, M. N., Sirois, D. A., Chan, K. C., & Lurie, A. G. (2014). Osteopenic Consequences of Botulinum Toxin Injections in the Masticatory Muscles: A pilot study. *Journal of Oral Rehabilitation*, 41(8), 555–563. doi:10.1111/joor.12180
- Robertson, C. E., & Garza, I. (2012). Critical Analysis of the Use of OnabotulinumtoxinA (botulinum toxin type A) in Migraine. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 8 35-48. doi:10.2147/NDT.S17923
- Sanz, D; Fonseca, J; Oliveira, T. (2015). *Disfunções Temporomandibulares: Uma Abordagem Multidisciplinar* (2nd ed.).
- Sato, S., & Slavicek, R. (2008). The Masticatory Organ and Stress Management. *J. Stomat. Occ. Med*, 1, 51–57. doi:10.1007/s12548-008-0010-8
- Shetty, S., Pitti, V., Babu, C. L. S., Kumar, G. P. S., & Deepthi, B. C. (2010). Bruxism: A Literature Review. *Journal of Indian Prosthodontist Society*, 10(3), 141–148. doi:10.1007/s13191-011-0041-5
- Song, P. C., Schwartz, J., & Blitzer, A. (2007). The Emerging Role of Botulinum Toxin in the Treatment of Temporomandibular Disorders, *Oral Dis.*, 13(3), 253–260. doi:10.1111/j.1601-0825.2006.01352.x
- Sposito, M. M. de M. (2009). Toxina Botulínica do Tipo A : Mecanismo de Ação Botulinic Toxin Type A : Action Mechanism. *Acta Fisiatr*, 16(1), 25–37.

- Srivastava, S., Kharbanda, S., Pal, U., & Shah, V. (2015). Applications of Botulinum Toxin in Dentistry: A Comprehensive Review. *National Journal of Maxillofacial Surgery*, 6(2), 152. doi:10.4103/0975-5950.183860
- Tinastepe, N., Kucuk, B. B., & Oral, K. (2015). Botulinum Toxin For the Treatment of Bruxism. *Cranio: The Journal of Craniomandibular Practice*, 33(4), 291–298. doi:10.1080/08869634.2015.1097296
- 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: Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 61(7), 774–778. doi:10.1016/S078-2391(03)00153-8
- Zagalo, C., Santos, J. M. dos, Cavacas, A., Silva, A. J. S., Evangelista, J. G., Oliveira, P., & Tavares, V. (2010.). *Anatomia da Cabeça e Pescoço e Anatomia Dentária* (1st ed.). Egas Moniz.
- Zarb, G. A., Carlsson, G. E., Sessle, B. J., & Mohl, N. D. (2000). *Disfunções da Articulação Temporomandibular e dos Músculos da Mastigação* (2nd ed.). Livraria Santos Editora Com. Imp. Ltda.