

Toxina Botulínica além da estética: o estado da arte no tratamento da dor miofascial

Botulinum Toxin beyond aesthetics: the state of the art in myofascial pain treatment

Roberta Maria Drumond Furtado Bossi Fonseca^I
Patrícia Magalhães Camelo Sanches^{II}
Roberto Brígido de Nazareth Pedras^{III}
Eduardo Januzzi^{IV}
Camila Megale de Almeida-Leite^V

Correspondência para/Correspondence to:
Camila Megale de ALMEIDA-LEITE
camila@icb.ufmg.br

RESUMO

A utilização da toxina botulínica do tipo A, proteína catalisadora derivada da bactéria *Clostridium botulinum*, em procedimentos odontológicos coloca em pauta sua efetividade no tratamento da dor miofascial dos músculos mastigatórios, considerando seu poder terapêutico e a redução na contração muscular e na dor. O objetivo deste artigo é relatar o estado da arte da utilização da toxina botulínica no tratamento da dor miofascial. A revisão da literatura demonstrou que, dentre as distintas técnicas indicadas para o tratamento da dor miofascial mastigatória, a toxina botulínica do tipo A pode ser uma alternativa terapêutica em casos que não respondem ao tratamento conservador (pacientes refratários), respeitando o método, a dosagem e a frequência correta da injeção nos pontos gatilhos miofasciais para obtenção de um tratamento mais bem-sucedido em pacientes refratários. No entanto, apesar de alguns trabalhos demonstrarem a efetividade da técnica no controle da dor, ainda não há evidências científicas consistentes e irrefutáveis com relação à segurança e à efetividade de sua utilização.

Palavras-chave: Dor facial. Toxinas botulínicas tipo A. Síndrome da disfunção da articulação temporomandibular.

ABSTRACT

*Botulinum toxin type A, a protein derived from the bacterium *Clostridium botulinum*, has been used in dental practice for treatment of myofascial pain because of its therapeutic power in reducing muscle contraction and pain. This article reviews the literature and describes the state-of-the-art of use of botulinum toxin in masticatory myofascial pain. Literature review shows that botulinum toxin type A have some evidence of efficacy in control on myofascial pain in cases that do not respond to conservative treatment. Botulinum toxin type A injection is among different techniques studied for the treatment of myofascial masticatory pain and specific method, dosage and frequency of injection in trigger points should be considered for a more effective treatment. However, there are still controversy and lack of scientific evidence regarding its efficacy, safety, and use. Thus, well-designed randomized clinical trials with follow-up evaluation should be conducted in order to elucidate safety and effectiveness of botulinum toxin injection in controlling masticatory myofascial pain in refractory patients.*

Keywords: Facial pain. Botulinum toxins type A. Temporomandibular joint dysfunction syndrome.

^IFisioterapeuta (UFMG). Mestranda no Programa de Pós-graduação em Patologia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte – MG. ^{II}Cirurgiã-dentista (PUC/MG). Especialista em Odontopediatria (PUC/MG), Ortopedia Funcional dos Maxilares (CRO/MG), Ortodontia e Ortopedia Facial (ABO/MG) e Disfunção Temporomandibular e Dor Orofacial (Faculdade Ciodonto - Facsete). ^{III}Cirurgião-dentista (UFMG). Especialista em Disfunção Temporomandibular e Dor Orofacial (CFO) Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente (UFMG) Prof. Adjunto da Escola de Odontologia do Centro Universitário Newton Paiva Coordenador do Serviço de Dor Orofacial da Clínica da Dor do HC/ UFMG Presidente da Comissão de DTM e Dor Orofacial do CRO-MG. ^{IV}Cirurgião-dentista (Fundação Tricordiana de Educação). Especialista em Prótese Dental e Periodontia (APCD/Bauru), Saúde Baseada em Evidências (Hospital Sírio Libanês/São Paulo) e Disfunção Temporomandibular e Dor Orofacial. Mestre em Morfologia Aplicada à Área da Saúde (UNIFESP) Doutor em Ciências da Saúde (UNIFESP) Professor e coordenador de cursos de pós-graduação lato sensu em Disfunção Temporomandibular e Dor Orofacial e em Implantodontia pela Faculdade de Tecnologia de Sete Lagoas (FACSETE). Coordenador do ambulatório de Disfunção Temporomandibular e Dor Orofacial do CETRO BH. Membro da Comissão de DTM e Dor Orofacial do CRO-MG. ^VCirurgiã-dentista (UFMG). Mestre e Doutora em Biologia Celular (UFMG). Professora Adjunta do Departamento de Morfologia do Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais. Orientadora do Programa de Pós-Graduação em Patologia da Faculdade de Medicina da UFMG. Membro da Comissão de Dor Orofacial e Disfunção Temporomandibular do CRO/MG.

INTRODUÇÃO

A TOXINA BOTULÍNICA COMO RECURSO TERAPÊUTICO

Atualidade

Considerada letal por muitos séculos, a toxina botulínica (BoNT) é uma proteína catalisadora derivada da bactéria *Clostridium botulinum* e atrai atualmente a atenção de uma sociedade cada dia mais preocupada com a estética. Apesar de a população em geral associar o nome comercial “BOTOX” a tratamentos estéticos que visem eliminar alterações na expressão facial, a BoNT pode ter diversas outras aplicabilidades na medicina e na odontologia¹. Considerando o exposto acima, o objetivo deste artigo é descrever o estado da arte da toxina botulínica no tratamento da dor miofascial, a fim de conscientizar um amplo público de profissionais sobre as evidências científicas atuais em relação ao tema.

Histórico

Em 1817 foi publicado, por Justinus Kerner, o primeiro relato das características clínicas por envenenamento pela BoNT presente em salsichas defumadas. Porém, somente 80 anos depois da primeira descrição, o agente etiológico e a patogenia da toxina foram descobertos pelo pesquisador Emile Van Ermengen².

Apenas na década de 70, iniciaram-se as pesquisas sobre a utilização da BoNT como método curativo em animais e humanos por Alan Scott^{3,4}. Desde então, o potencial terapêutico da BoNT tem sido pesquisado e ampliado e teve a primeira liberação para tratamento em humanos em 1989⁵. Atualmente este recurso é largamente utilizado no tratamento de distúrbios do movimento relacionados com aumento do tônus muscular, além de distúrbios autonômicos associado com hiperatividade colinérgica tais como espasticidade, distonia e hiperidrose.

Em 1998, um primeiro estudo piloto avaliou o uso da BoNT na odontologia⁶. A partir de então, por causa da absoluta neuroespecificidade, da potência do relaxamento muscular e da possibilidade de efeitos analgésicos, a BoNT tem ganhado muito interesse como possibilidade

terapêutica da dor miofascial e cefaleia.

Mecanismo de ação

Seis espécies filogenéticas distintas de clostrídios produzem mais de 40 (quarenta) diferentes neurotoxinas botulínicas. Estas são agrupadas em sete sorotipos diferentes denominadas de BoNT-A a BoNT-G, dentre os quais os sorotipos A e B foram mais estudados como recurso terapêutico até o momento⁷.

O mecanismo de ação da BoNT é explicado pelo bloqueio dos canais de cálcio e pela clivagem de proteínas SNARE (Soluble NSF Attachment Protein Receptetors) associados a inibição da liberação de acetilcolina (ACh) dos terminais nervosos pré-sinápticos da fenda sináptica, o que resulta na diminuição da contração muscular (desnervação química) e alívio da dor devido a quebra do ciclo espasmodor, mecanismo já bem descrito na literatura. As alterações observadas, como a paralisia da musculatura esquelética, são temporárias e duram, em média, de 4 a 6 meses. Após esse período, frequentemente ocorre o brotamento de novas terminações axônicas e/ou a regeneração das proteínas de acoplamento das vesículas de acetilcolina (complexo SNARE), hipóteses mais aceitas para justificar o reestabelecimento da transmissão neuromuscular⁷.

No entanto, o mecanismo de alívio da dor não está associado somente à normalização da hiperatividade muscular, pois, além da fisiopatologia muscular, existem duas hipóteses fisiopatológicas para a antinocicepção que combinam os efeitos intracelulares na liberação de neurotransmissores e os mecanismos de indução e propagação da dor crônica⁶.

A primeira hipótese é a de que, por mecanismos idênticos, a BoNT, além de inibir diretamente a liberação de ACh pela clivagem de uma específica proteína SNARE, também inibe a exocitose de outros neuropeptídeos e neurotransmissores pelos neurônios aferentes primários, como a substância P, o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) e o glutamato, relacionados à dor.

A inibição direta e temporária destes mediadores relacionados com a inflamação neurogênica reduz a sensação de dor⁶.

A segunda hipótese pode ser explicada pela redução indireta da sensibilização central justificada pela redução da atividade excessiva do nervo periférico, uma vez que estímulos dolorosos repetitivos estão associados à neuroplasticidade do sistema nervoso⁶.

Indicações

Dentre as inúmeras aplicações terapêuticas, a BoNT-A é indicada, dentro da odontologia, para pacientes com dor miofascial refratários ao tratamento conservador, bruxismo, apertamento dentário, migrânea, distonia mandibular, distonia cervical e dores neuropáticas^{8,9,10,11,12}.

Contraindicações

A BoNT-A não deve ser aplicada em indivíduos com alergia à medicação, infecção viral, doenças neuromusculares, pacientes que usam aminoglicosídeos e inflamação local, assim como em gestantes ou lactantes¹³.

Efeitos adversos

Dentre os efeitos adversos da injeção intramuscular da toxina, pode-se observar fraqueza muscular local, hipotensão, náusea, vômitos, disfagia, prurido, dor na região da injeção, boca seca, ptose, cefaleia e letargia. Todavia, esses efeitos são temporários e reversíveis¹³.

Além disso, o uso indiscriminado da técnica não é indicado porque estudos mostraram que o complexo polipeptídico da BoNT-A é um potencial ativador do sistema imune e induz a formação de anticorpos neutralizantes específicos para cada neurotoxina. Portanto, altas doses e aplicações frequentes podem reduzir a eficácia da injeção e resultar em falha terapêutica¹.

METODOLOGIA

Com o intuito de analisar criticamente a evidência científica sobre a eficácia da aplicação da BoNT no controle da dor miofascial mastigatória, foi realizada uma busca na literatura por estudos clínicos controlados randomizados ou quase-randomizados, cegos ou duplo-cegos, nas bases de dados Medline, Cochrane, Lilacs e Pubmed, publicados no período entre janeiro de 2000 e julho de 2015, cruzando-se os seguintes descritores:

toxinas botulínicas tipo A versus síndromes da dor miofascial versus dor facial versus síndrome da disfunção da articulação temporomandibular versus pontos-gatilhos versus articulação temporomandibular. Foram excluídos relatos de casos clínicos, estudos abertos "open-label", estudos em modelos animais e artigos não relacionados à dor miofascial mastigatória.

RESULTADOS

Após cruzamento dos descritores e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, seis estudos foram incluídos, cujos resultados resumidos seguem abaixo¹⁶⁻²¹.

A TOXINA BOTULÍNICA NA DOR MIOFASCIAL MASTIGATÓRIA

Sabe-se que a dor não possui caráter apenas biológico, pois estão envolvidos aspectos psicológicos, cognitivos, comportamentais e sociais que interferem diretamente na qualidade de vida dos indivíduos. Além disso, a dor é um problema de saúde pública em função dos custos que gera ao sistema de saúde e do absenteísmo ao trabalho. Por isso, o tratamento da dor exige um olhar biopsicossocial do indivíduo e abordagem terapêutica interdisciplinar.

Dentre as dores orofaciais mais comuns estão as disfunções temporomandibulares (DTM) que, segundo a Academia Americana de Dor Orofacial (AAOP), são o conjunto de distúrbios que envolvem os músculos mastigatórios, a articulação temporomandibular (ATM) e estruturas associadas.

A dor miofascial mastigatória é um tipo de DTM muscular com a presença de pontos/nódulos ou áreas hipersensíveis, denominados ponto-gatilhos miofasciais (PGm), localizados em uma banda tensa de músculos, tendões ou fáscias. Quando palpados, os PGm produzem dor local e/ou dor referida (dor à distância) que varia de intensidade, estando comumente associada à restrição de movimento, perda de função e reduzida qualidade de vida¹³.

Após o diagnóstico de dor miofascial, tratamentos tradicionais como medicamentos, placas oclusais, agulhamento seco ou associado à infiltrações anestésicas e fisioterapia são recomendados e apresentam bons resultados para a maioria dos casos. No entanto, para alguns pacientes, o alívio da dor não ocorre mesmo após diversas tentativas associando as modalidades terapêuticas mencionadas^{14,15}. Em virtude desse fracasso terapêutico no manejo da dor em diversos pacientes, novas possibilidades de tratamento para pacientes refratários ao tratamento convencional surgem, dentre as quais o uso da BoNT-A¹³.

Os resultados de poucos estudos randomizados controlados com o uso da BoNT-A no tratamento da dor miofascial são controversos. Lindern et al. (2001)¹⁶ e Guarda-Nardini et al. (2008)¹⁷ encontraram alívio da dor miofascial em pacientes com hiperatividade muscular em contraste com os achados de Nixdorf et al. (2002)¹⁸ e Kurtoglu et al. (2008)¹⁹ cujos resultados não mostraram efeito significativo da BoNT-A no tratamento de pacientes com dor miofascial quando comparado com a injeção de solução fisiológica (placebo). Além, outros dois estudos mais recentes realizados por Enerberg et al. (2011)²⁰ e Guarda-Nardini et al. (2012)²¹ não evidenciaram diferenças significativas entre a BoNT-A em comparação ao placebo e à manipulação facial.

Embora os estudos ainda não definam os benefícios da BoNT-A no tratamento da dor miofascial, a técnica ainda representa um potencial terapêutico expressivo e novos estudos devem ser conduzidos. Dentre as limitações dos estudos, podemos destacar os diferentes perfis e tamanho das amostras de paciente, dosagens distintas de toxina e local da aplicação.

A potência da toxina botulínica é medida em unidade internacional (UI) e o método, a dosagem e a frequência da injeção de BoNT-A depende das circunstâncias e objetivos do paciente. A dosagem deve ser indicada com base nos sintomas, no músculo a ser infiltrado, no peso do paciente, nas reações adversas observadas após injeções prévias e na presença de doenças associadas. No tratamento da dor miofascial são selecionadas as áreas musculares com maior volume à palpação e as de

maior hiperatividade em repouso, não necessariamente correspondendo às áreas de ponto de gatilho miofascial. As aplicações podem ser extra-orais ou intra-orais. É recomendado usar a quantidade mínima necessária para obter o efeito desejado, minimizando os efeitos adversos²².

As principais estruturas de aplicação são os músculos da mastigação, dentre os quais, os mais comumente infiltrados são o músculo masseter (porções superficial e profunda) e o músculo temporal (porções anterior, média e posterior) com as respectivas dosagens de 30-50 e 40-60 UI. Não é indicado ultrapassar a dosagem máxima total de 200 UI para os músculos da mastigação em conjunto²².

CONCLUSÃO

Após análise crítica da literatura atual, fica claro que a injeção de toxina botulínica não deve ser a primeira escolha no tratamento de pacientes com dor miofascial mastigatória, sobretudo pela ausência de evidências científicas irrefutáveis de sua efetividade no controle da dor. Além disso, seu alto custo, associado ao efeito reduzido após repetidas injeções também são aspectos importantes que exigem o uso racional da BoNT. Por outro lado, deve ser ressaltado que, quando bem indicada, a BoNT possui grande potencial terapêutico em pacientes não responsivos ao tratamento conservador.

Portanto, cabe ao profissional capacitado avaliar cada situação clínica, com cautela e responsabilidade, para verificar a relação custo benefício dessa modalidade terapêutica. Fica evidente, a partir desta revisão, que a literatura ainda é controversa em relação ao alívio da dor com a injeção intramuscular desta substância. Dessa forma, estudos futuros bem delineados e controlados deverão ser realizados com o intuito de elucidar a segurança e a efetividade da injeção de BoNT-A para controle da dor miofascial mastigatória em pacientes refratários.

REFERÊNCIAS

1. Benecke R. Clinical Relevance of Botulinum Toxin Immunogenicity. *Biodrugs*. 2012;26(2):1-9.
2. Lang A. History and uses of BOTOX (botulinum toxin type A) *Lippincott's Case Manag* 2004;9:109-12.
3. Scott AB, Rosenbaum A, Collins CC. Pharmacologic weakening of extraocular muscles. *Invest Ophthalmol*. 1973;12(12):924-7.
4. Scott AB. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *Ophthalmolog*. 1980;87(10):1004-49.
5. Aoki KR, Francis J. Updates on the antinociceptive mechanism hypothesis of botulinum toxin A. *Park Relat Disord*. 2011;17(SUPPL. 1):S28-33.
6. Schwartz M, Freund B. The use of botulinum toxin for the treatment of temporomandibular disorder. *Oral Health*. 1998;88(2):32-7.
7. Rossetto O, Pirazzini M, Montecucco C. Botulinum neurotoxins: genetic, structural and mechanistic insights. *Nature Rev Microbiol* 2014;12(8):535-49.
8. Qerama E, Fuglsang-Frederiksen A, Kasch H, Bach FW, Jensen TS. A double-blind, controlled study of botulinum toxin A in chronic myofascial pain. *Neurology* 2006;67:241-5.
9. Zhang T, Adatia A, Zarin W, Moitri M, Vijenthira A, Chu R et al. The efficacy of botulinum toxin type A in managing chronic musculoskeletal pain: a systemic review and meta analysis. *Inflammopharmacology* 2011;19:21-34.
10. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, DeGryse RE, Lipton RB, Silberstein SD, Brin MF. Onabotulinumtoxin A for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia* 2010;30(7):804-14.
11. Hu Y, Guan X, Fan L, Li M, Liao Y, Nie Z, Jin L. Therapeutic efficacy and safety of botulinum toxin type A in trigeminal neuralgia: a systematic review. *J Headache Pain*. 2013;14(1):72.
12. Shuang L, Ya-Jun L, Yuan C, Hai-Feng Z, Yun-Qing M, Cai-Hong H. Therapeutic effect of Botulinum toxin-A in 88 patients with trigeminal neuralgia with 14-month follow-up. *J Headache Pain*. 2014;15(1):43.
13. Scott NA, Guo B, Barton PM, Gerwin RD. Trigger point injections for chronic non-malignant musculoskeletal pain: A systematic review. *Pain Med*. 2009;10(1):54-69.
14. Bron C, Franssen J. Myofascial Trigger Points: An Evidence-Informed Review. 2006;14(4):203-21.
15. List T, Axelsson S. Management of TMD: Evidence from systematic reviews and meta-analyses. *J Oral Rehabil*. 2010;37(6):430-51.
16. Linder, J. Type A botulinum toxin in the treatment of chronic myogenous orofacial pain. *Pain*. 2002;99(3):465-73.
17. Guarda-Nardini L, Manfredini D, Salamone I, Tonello S, Ferronato G. Efficacy of botulinum toxin in treating myofascial pain associated with masticatory hyperactivity. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003;61(7):774-8.

REFERÊNCIAS

18. Nixdorf D, Heo G, Major PW. Randomized controlled trial of botulinum toxin A for chronic myogenous orofacial pain. *Pain* 2002;99(3):465-73.
 19. Kurtoglu C, Gur OH, Kurkcu M, Sertdemir Y, Guler- Uysal F, Uysal H. Effect of botulinum toxin-A in myofascial pain patients with or without functional disc displacement. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008;66(8):1644-51
 20. Ernberg M, Hedenberg-Magnusson B, List T, Svensson P. Efficacy of botulinum toxin type A for the treatment of persistent myofascial TMD pain: a randomized, controlled, double-blind multicenter study. *Pain* 2011;152(9):1988-96.
 21. Guarda-Nardini L, Stecco A, Stecco C, Masiero S, Manfredini D. Myofascial pain of the jaw muscles: comparison of short-term effectiveness of botulinum toxin injections and fascial manipulation technique. *Cranio.* 2012;30(2):95-102.
 22. Colhado OCG, Boeing M, Ortega LB. Botulinum Toxin in Pain Treatment. *Brazilian J Anesthesiol.* 2009;59(3):366-81.
-