

**CENTRO UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE TANCREDO DE ALMEIDA NEVES
UNIPTAN**

GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

**Osteopenia associada ao uso de toxina botulínica no tratamento de
disfunção temporomandibular: revisão de literatura**

**Gabriella Valle de Paula
Otávio Augusto de Paula Alves**

São João Del Rei – MG

2021

**GABRIELLA VALLE DE PAULA
OTÁVIO AUGUSTO DE PAULA ALVES**

**OSTEOPENIA ASSOCIADA AO USO DE TOXINA BOTULÍNICA NO
TRATAMENTO DE DISFUNÇÃO TEMPOROMANDIBULAR: REVISÃO DE
LITERATURA.**

Trabalho de Conclusão do Curso,
apresentado para obtenção do
grau de cirurgião-dentista no
Curso de Odontologia do Centro
Universitário Presidente Tancredo
de Almeida Neves, UNIPTAN.

Orientador: Prof^a. MSc. Martinelle Ferreira da Rocha Taranto
Co-orientador: Prof^a. MSc Luciane Jorge Aves.

SÃO JOÃO DEL REI, NOVEMBRO, 2021

**GABRIELLA VALLE DE PAULA
OTÁVIO AUGUSTO DE PAULA ALVES**

**OSTEOPENIA ASSOCIADA AO USO DE TOXINA BOTULÍNICA NO
TRATAMENTO DE DISFUNÇÃO TEMPOROMANDIBULAR: REVISÃO DE
LITERATURA.**

Trabalho de Conclusão de Curso
aprovado pela Banca
Examinadora para obtenção do
Grau de cirurgião-dentista, no
Curso de Odontologia do Centro
Universitário Presidente Tancredo
de Almeida Neves, UNIPTAN.

São João Del Rei, 18 de novembro de 2021.

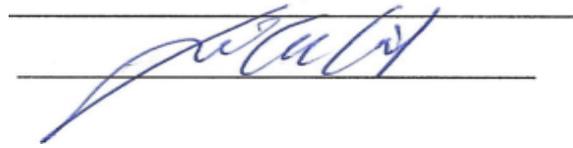
BANCA EXAMINADORA



Prof^a. MSc. Martinelle Ferreira da Rocha Taranto – Mestre em Biotecnologia -
(UNIPTAN) – Orientador



Prof^a. MSc. Luciane Jorge Alves – Mestre e especialista em Periodontia -
(UNIPTAN) - Coorientador



Prof. MSc. Luiz Rogério Vallim Costa – Mestre em Dentística - (UNIPTAN) –
Professor convidado

**Dedicamos as professoras Martinelle
e Luciane que nos auxiliaram na
germinação das ideias e durante todo
o processo de desenvolvimento deste
presente projeto.**

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Deus por toda força proteção e sabedoria necessária para conclusão de mais essa etapa fundamental.

Aos nossos pais e avós por todo carinho e confiança depositado em nós, pelas orações e por sempre acreditarem que somos capazes. Nada disso seria possível sem vocês.

A nossa família por todo carinho e torcida. Aos nossos amigos que estiveram presentes ao decorrer da graduação e juntos a nós dividiram muitos momentos. Agradecemos também a todos amigos que fizemos ao longo de todo o curso, e que com certeza se tornaram amigos pessoais e de profissão para nossas vidas. As nossas orientadoras Martinelle e Luciane pela paciência, amizade, apoio, ajuda e todo conhecimento transmitido durante esse processo.

Ao professor Luíz Rogério Vallim, pela grande honra em ser banca deste trabalho e pelas inúmeras orientações durante a graduação.

Agradecemos a todos que contribuíram direta ou indiretamente na produção deste trabalho e para conclusão de mais uma etapa em nossas vidas.

“Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas, mas ao tocar uma alma humana, seja apenas outra alma humana.”

Carl G. Jung

RESUMO

A toxina botulínica possui várias aplicações terapêuticas na odontologia sendo uma delas o tratamento da disfunção temporomandibular (DTM) provocada por hábitos parafuncionais. Seu mecanismo de ação é através do bloqueio da liberação de acetilcolina para o impedimento de contrações musculares. A articulação temporomandibular (ATM), um dos componentes do sistema estomatognático, é formada pelos ossos temporal e mandibular, disco articular, além de uma série de músculos e ligamentos integrando o sistema estomatognático. Ela é responsável por movimentos como mastigação e fonação e a estabilidade desse sistema gera uma boa saúde física e psicológica ao paciente. Na presença de alteração morfofuncional, é instalada a disfunção temporomandibular (DTM). O componente móvel da articulação é a mandíbula, uma estrutura óssea que por normalidade possui simetria e apresenta-se como um reservatório mineral e com função primária na hematopoiese. Além disso, existe uma relação positiva entre a densidade e espessura óssea da cortical mandibular e as forças mecânicas da mastigação para manter a homeostase óssea.

Estudos científicos recentes em animais associam a paralisação do músculo masseter induzidas pela toxina botulínica (BoNT-A) com a osteopenia condilar. Os estudos clínicos também relatam a presença de alterações ósseas mandibulares envolvendo a aplicação da toxina botulínica na terapia da DTM. A relevância clínica dessa associação é o fato que alterações ósseas, como a osteopenia, perda gradual de massa óssea podendo progredir para osteoporose. Sendo assim, o objetivo desse trabalho foi investigar a ocorrência de osteopenia devido a aplicação da toxina botulínica como terapia da disfunção temporomandibular (DTM). Para isso, foi realizado uma busca na literatura eletrônica nas bases de dados PubMed, EMBASE, Scopus e Scielo para levantar a literatura relevante sobre o tema proposto com os seguintes descritores: “Toxina botulínica”, “Osteopenia”, “Articulação temporomandibular”, “Disfunção temporomandibular”, “Mandíbula”, “Osteoporose”, “Côndilo Mandibular”. Em inglês: “*Botulinum toxin*”, “*osteopenic*”, “*ear-jaw articulation*”, “*temporomandibular disorders*”, “*mandible*”, “*osteoporosis*”, “*mandibular condyle*” e operadores booleanos (OR, AND) foram usados para combinar pesquisas. Os

critérios de inclusão foram: artigos que possuem relevância com a temática. Esta revisão apresentou após agrupamento de 13 referências, a sua grande maioria, sendo em animais ou humanos, alterações ósseas e musculares após a aplicação de toxina botulínica (BoNT-A), principalmente em grupos do sexo feminino. Conclui-se que a osteopenia causada pela aplicação da toxina no tratamento de disfunção temporomandibular é real, porém, se faz necessário maiores estudos clínicos, uma vez que as referências revisadas apresentaram seus resultados através de uma análise em sua maioria pré-clínica.

Palavras-chave: toxina botulínica; osteopenia; articulação temporomandibular; disfunção temporomandibular; mandíbula; osteoporose; côndilo mandibular.

ABSTRACT

Botulinum toxin has several therapeutic applications in dentistry, one of them being the treatment of temporomandibular disorders (TMD) caused by parafunctional habits. Its mechanism of action is through blocking the release of acetylcholine to prevent muscle contractions. The temporomandibular joint (TMJ), one of the components of the stomatognathic system, is formed by the temporal and mandibular bones, articular disc, in addition to a series of muscles and ligaments integrating the stomatognathic system. She is responsible for movements such as chewing and phonation and the stability of this system generates good physical and psychological health for the patient. In the presence of morphofunctional alterations, temporomandibular dysfunction (TMD) is installed. The mobile component of the joint is a mandible, a bone structure that normally has symmetry and presents itself as a mineral reservoir with a primary function in hematopoiesis. Furthermore, there is a positive relationship between bone density and thickness of the mandibular cortex and mechanical chewing windows to maintain bone homeostasis. Recent scientific animal studies associate botulinum toxin (BoNT-A) induced masseter muscle paralysis with condylar osteopenia. Clinical studies also report the presence of mandibular bone changes involving the application of botulinum toxin in TMD therapy. The clinical relevance of this association is the fact that bone changes such as osteopenia, gradual loss of bone mass can progress to osteoporosis. Therefore, the aim of this study was to investigate the occurrence of osteopenia due to the application of botulinum toxin as a therapy for temporomandibular disorders (TMD). For this, an electronic literature search was carried out in the PubMed, EMBASE, Scopus and Scielo databases to raise the relevant literature on the proposed topic with the following descriptors: "Botulinum toxin", "Osteopenia", "Temporomandibular joint", "Temporomandibular Dysfunction", "Mandible", "Osteoporosis", "Mandibular Condyle". In English: "Botulinum toxin", "osteopenic", "ear-jaw articulation", "temporomandibular disorders", "mandible", "osteoporosis", "mandibular condyle" and Boolean operators (OR, AND) were used to combine searches. Inclusion criteria were: articles that are relevant to the topic. This review presented after grouping 13 references, most of them in animals or humans, bone and muscle alterations after the application of botulinum toxin

(BoNT-A), mainly in female groups. It is concluded that the osteopenia caused by the application of the toxin in the treatment of temporomandibular disorders is real, however, further clinical studies are needed, since the reviewed references presented their results through a mostly pre-clinical analysis.

Keywords: botulinum toxin; osteopenia; ear-jaw articulation; temporomandibular disorder; jaw; osteoporosis; mandibular condyle.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	12
2 METODOLOGIA.....	15
3 RESULTADOS.....	17
4 DISCUSSÃO.....	24
5 CONCLUSÃO.....	26
REFERÊNCIAS.....	27

1 INTRODUÇÃO

A toxina botulínica tem diversas aplicações terapêuticas na área odontológica, tanto com objetivo estético quanto funcional. Dentre as indicações estão a correção de sorriso gengival, assimetrias faciais e tratamento de hábitos parafuncionais. No aspecto funcional, a parafunção é responsável por danos articulares, musculares e dentais podendo causar disfunção temporomandibular (DTM), hipertrofia do músculo masseter, cefaléia crônica ou desgastes dentários. A toxina botulínica usada para tais fins é tipo-A (BoNT-a), proteína que tem, como mecanismo de ação, promover o bloqueio da liberação de acetilcolina. A acetilcolina é um neurotransmissor atuante nas contrações musculares e, por isso, está sendo utilizada para bloqueio da contração muscular do masseter, o principal músculo envolvido no bruxismo do sono e/ou vigília, para tratamento da disfunção temporomandibular (1). A aplicação da toxina botulínica tipo-A (BoNT-a) nos músculos mastigatórios é motivo de grande interesse para área médica científica como tema de decisões em tratamentos de pacientes.

O sistema estomatognático humano, é o conjunto de ossos, músculos, articulações, dentes, língua, lábios, bochechas, glândulas, artérias, veias e nervos que desenvolvem funções em comum com a mastigação, deglutição, respiração e fonação. Esse sistema possui uma complexidade de interação entre componentes estáticos como a maxila, mandíbula, dentes, osso hióide e a articulação temporomandibular (ATM) e os componentes dinâmicos como músculos pterigóideo medial e lateral, masseter. São músculos que formam a ATM e se originam do 1º e 2º arcos faríngeos, que em ação conjunta, realizam os movimentos mandibulares (2, 3). A estabilidade desse sistema permite uma boa saúde física e psicológica.

A articulação temporomandibular (ATM) é formada pelos ossos temporal (fossa mandibular) e pela mandíbula (côndilo mandibular), além de disco articular interposto e uma série de músculos e ligamentos. Os movimentos mandibulares originados na ATM como a mastigação e deglutição são dependentes da fisiologia e biomecânica muscular presentes na mesma (2). Quando ocorre alguma alteração morfofuncional, seja articular ou de desenvolvimento, instala-se a disfunção temporomandibular (DTM). A DTM é um

conjunto de sinais e sintomas que pode ser originada no sistema muscular causando grande prejuízo ao paciente, uma vez que, a dor e a perda de algumas funções alteram diretamente a qualidade de vida do mesmo. Com a presença de níveis de estrógeno, que faz com que o limiar ou a susceptibilidade à dor seja mais prevalente no sexo feminino, ligados à patogenicidade da DTM, a prevalência das disfunções é o sexo feminino, e com faixa etária de 20 a 40 anos, geralmente, profissionais de áreas com grande estresse ou tensão, depressivos ou pacientes com alguma alteração psicológica (4, 5, 6).

A mandíbula é uma estrutura óssea, que, por normalidade, possui simetria. É considerada o componente móvel da ATM, com inserção dos músculos da mastigação em seu corpo. Ela é composta de estruturas ósseas e que tem como características convergirem sua consolidação em torno da cartilagem de Meckel, mantendo-se também um reservatório de minerais e possuindo função primária na hematopoiese. Está bem documentado na literatura que a densidade óssea mineral e a espessura do osso cortical mandibular estão correlacionadas com a função mastigatória e forças oclusais, comprovando a necessidade da carga mecânica para manter a homeostase óssea. Dessa forma, será mantido o equilíbrio entre o processo de reabsorção e neoformação óssea, fenômeno conhecido como remodelação óssea (7, 8, 9).

No estudo de Julián Balanta Melo, foi associada a paralisção do músculo masseter induzida pela BoNT-A em ratos, com a osteopenia condilar, condição que leva a redução gradual da densidade óssea. Alguns estudos também investigaram alterações ósseas mandibulares em humanos e mostraram as consequências das aplicações de BoNT-A em osso condilar. Há os que associam a osteopenia com o aumento do risco à doença periodontal, perda óssea alveolar e perda dentária (2, 8, 10). Além disso, tais alterações ósseas podem constituir um fator de risco para fraturas, especialmente em pacientes que recebem repetidas injeções de toxina botulínica em músculos mastigatórios (11).

Este trabalho teve como objetivo investigar o aparecimento da osteopenia decorrente da aplicação da toxina botulínica como terapia da disfunção temporomandibular (DTM). Para isso, foram realizadas coletas de dados e de estudos relacionados à aplicação de toxina botulínica no tratamento de disfunção temporomandibular DTM, afim de gerar previsibilidade e nortear profissionais da

área, atentando-se para os possíveis efeitos colaterais da toxina botulínica na articulação temporomandibular (ATM), analisando as alterações ósseas em cada fase do tratamento terapêutico em que foi realizada as aplicações e após quantas aplicações, a densidade óssea foi alterada de forma a prejudicar a função local.

2 METODOLOGIA

Tratou de uma revisão de literatura onde foram abordados os efeitos adversos da aplicação da toxina botulínica para tratamento de disfunção temporomandibular. Os materiais coletados, foram artigos científicos sobre a temática, acessados nas bases de dados EMBASE, Scielo, Scopus Lilacs e PubMed. Foram selecionados os periódicos com textos completos, especificamente nas áreas de medicina e odontologia. Foram definidas estratégias de buscas diferentes, requeridas para cada base de dados, com palavras chaves: Toxina botulínica, osteopenia, disfunção temporomandibular, mandíbula, osteoporose, côndilo mandibular. Em inglês: *Botulinum toxin, osteopenic, temporomandibular disorders, mandible, osteoporosis, mandibular condyle* e operadores booleanos (OR, AND) foram usados para combinar pesquisas. As coletas de dados foram realizadas da seguinte maneira: ao analisar os títulos e resumos dos artigos, e aqueles que indicaram uma possível correspondência com o tema foram obtidos para revisão completa para possível inclusão.

Para complementar a pesquisa, também foram avaliadas listas de referência bibliográfica dos principais artigos relacionados a essa revisão narrativa. Os bancos de dados foram pesquisados sem restrições de idioma usando termos *mesh*, palavras-chave e outros termos livres. Como critérios de inclusão foram usados artigos selecionados aprofundando na temática em relação a terapia da articulação temporomandibular através de aplicações da toxina botulínica e as alterações ósseas causadas após determinado período de tempo. Ensaio clínico controlado randomizado, coorte, estudos de controle de caso, séries de casos, artigos de revisão, linhas-guia, pesquisa animal e pesquisa *in vitro* também foram elegíveis para inclusão nesta revisão. Como critérios de exclusão: períodos de publicações, artigos que não possuíram relevância com a temática, artigos sem fundamento literário. Os bancos de dados foram pesquisados até setembro de 2021, sem limites para o ano de publicação. Por meio da análise descritiva dos dados, foi possível estabelecer os assuntos para nortear a discussão, entre elas a importância da etiologia das disfunções temporomandibulares e como as aplicações terapêuticas de toxina botulínica

podem interferir diretamente na densidade óssea e as principais sequelas causadas: osteopenia e osteoporose.

3 RESULTADOS

Foram encontrados 79 artigos em busca realizada nas bases de dados PubMed, EMBASE, Scopus e Scielo. Como critérios de exclusão utilizamos períodos de publicações, artigos que não possuíram relevância com a temática e artigos sem fundamento literário. O presente estudo teve como resultados após análise de 13 artigos, dos quais 6 analisaram os efeitos da aplicação da toxina botulínica (BoNT-A) em animais como: camundongos, ratos e coelhos. Em 7 artigos foram realizados os estudos utilizando a toxina em humanos. Desse total, 5 comprovaram que houveram alterações ósseas, 6 comprovaram alterações ósseas e musculares e 2 não observaram alterações ósseas e musculares relevantes nos testes realizados. Na tabela 1 abaixo foram organizados os artigos com base nos autores, ano de publicação, espécie em que o estudo foi realizado e resultados.

Tabela 1: Artigos utilizados para elaboração desta revisão.

Autores	Título	Metodologia	Resultado	Conclusão
Hong & Kang ¹² (2020)	Decreased mandibular cortical bone quality after botulinum toxin injections in masticatory muscles in female adults.	<u>Humanos:</u> - 39 jovens e 38 mulheres pós menopausa. - 2 aplicações com intervalo de 6 meses. - Aplicação de BoNT-A nos músculos temporal e masseter bilateralmente em um intervalo de 6 meses. -Imagens de tomografia computadorizada (TC) foram obtidas antes e após 12 meses de tratamento.	<u>Comprovaram</u> a redução da qualidade <u>óssea</u> no local da inserção muscular e redução da espessura do <u>músculo</u> , tendo efeitos -maiores no grupo de mulheres pós menopausa.	Após a aplicação de BoNT-A nos músculos mastigatórios a qualidade óssea no local de inserção muscular foi reduzida. Nota-se que os efeitos foram maiores em mulheres após a menopausa.
Lee, Kim,	Repeated injections of	<u>Humanos:</u> - 20 pacientes divididos em dois grupos de 10 pacientes.	O estudo <u>comprova</u> que ambos apresentaram	Repetidas aplicações de BoNT-A pode

Lee, et al. ¹³ (2017)	botulinum toxin into the masseter muscle induce bony changes in human adults: A longitudinal study	<p>- Grupo 1 = Uma injeção em cada músculo (masseter)</p> <p>- Grupo 2 = Duas injeções em cada músculo (masseter)], onde a segunda dose foi administrada 4 meses após a primeira.</p> <p>Em ambos os grupos realizou-se TC antes da primeira injeção e após 6 meses.</p>	redução tanto na espessura muscular quanto na qualidade óssea. Porém esses efeitos foram maiores em ambas as análises no grupo 2.	induzir a alterações significativas no volume ósseo mandibular.
3. Dutra & Yadav. ¹⁴ (2019)	The effects of Botox injection into the masseter in the mandibular condyle are not transient	<p><u>Camundongos:</u></p> <p>- Injetado BoNT-A no masseter direito de camundongos fêmeas de 6 semanas.</p> <p>- Outros 16 não receberam a injeção e foram usados como grupo controle.</p> <p>-Foram sacrificados 4 ou 8 semanas após uma dose única de BoNT-A.</p> <p>-Análise comparativa feita através de TC.</p>	O estudo <u>comprova</u> que o volume ósseo reduziu significativamente após 4 e 8 semanas no lado com botox injetado quando comparado ao grupo controle.	Após 8 semanas persistiram os efeitos, concluindo assim, que o mesmo não é transitório.
Canales, Pinzon, Lora, et al. ¹⁵ (2020)	Efficacy and Safety of Botulinum Toxin Type A on Persistent Myofascial Pain: A Randomized Clinical Trial	<p><u>Humanos:</u></p> <p>- 100 mulheres divididas 5 grupos de 20 mulheres.</p>	O estudo <u>comprova</u> que as aplicações geraram diminuição de cortical óssea, espessura muscular, desempenho de mastigação e contração muscular.	O ultrassom constatou que os músculos tratados com bont a sofreram diminuição significativa em sua espessura. A TC mostrou redução no processo coronóide e cêndilo

				mandibular no grupo tratado com BoNT-A após 90 dias de tratamento.
Carmona; Perez & Cossio. 16 (2020)	Treatment of Localized and Referred Masticatory Myofascial pain with Botulinum Toxin Injection	<u>Humanos:</u> - 60 pacientes com dor miofacial randomizados em 3 grupos de 20. - Grupo 1: aplicada uma injeção de solução salina; - Grupo 2: aplicada uma injeção de lidocaína; - Grupo 3: aplicada uma injeção de BoNT-A.	<u>Não comprovaram</u> alterações após uma única injeção de toxina botulínica e consideraram uma opção para tratamento eficaz para pacientes com dor e melhorando os movimentos.	Apesar de não ter sido realizada densitometria óssea, não foram encontradas alterações na densidade óssea nos registros radiográficos coletados durante o estudo. Além disso, o presente estudo apresenta algumas limitações, pois a revisão foi limitada a efeitos observados a médio prazo.

<p>Dutra, O'Brien, Logan, et al.¹⁷</p> <p>(2017)</p>	<p>Loading of the Condylar Cartilage Can Rescue the Effects of Botox on TMJ</p>	<p>Camundongos:</p> <p>Estudo realizado em 24 camundongos fêmeas.</p> <p>-Foram divididas em 3 grupos:</p> <p>Grupo 1: botox comum do lado direito e nenhuma solução do lado esquerdo (controle)</p> <p>Grupo 2: botox + carga: injeção de botox do lado direito e carga muscular 4 semanas após a injeção. Nenhuma solução foi aplicada do lado esquerdo.</p> <p>Grupo 3: controle puro, nenhuma solução foi injetada.</p>	<p>O estudo <u>comprova</u> alteração de volume ósseo, densidade tecidual e espessura trabecular significativas após aplicação de toxina botulínica. A análise histológica revelou redução na mineralização, deposição de matriz, atividade TRAP, EdU e células túnel-positivas do lado injetado botox em relação ao lado controle.</p>	<p>Conclui-se que a aplicação da toxina trás consequências musculares, teciduais e ósseas significativas.</p>
<p>Raphael , Tadinad a, Bradshaw, et al.¹⁸</p> <p>(2014)</p>	<p>Osteopenic consequences of botulinum toxin injections in the masticatory muscles: a pilot study</p>	<p><u>Humanos:</u></p> <p>O presente estudo comparou amostras de mulheres com dor orofacial. 7 pacientes receberam tratamento com BoNTA nos músculos mastigatórios e 9 não receberam. As imagens foram analisadas através de TC.</p>	<p>Este é o primeiro artigo que estudou as alterações ósseas advinda das injeções de BoNTa nos músculos mastigatórios em humanos. O mesmo, <u>comprova</u> que houve alterações na densidade óssea induzida pela BoNT-A em todos os 7 pacientes que receberam a aplicação.</p>	<p>Conclui-se que alterações nos componentes ósseos advindas da aplicação de BoNT-A são comprovadas e sugere que um novo estudo seja feito em humanos do</p>

				sexo masculino.
Melo, Quintana, Bemmann, et al. ¹⁹ (2018)	Masseter muscle atrophy impairs bone quality of the mandibular condyle but not the alveolar process early after induction	<u>Camundongos:</u> -Foram divididos em um grupo controle não tratado e um grupo experimental. - O grupo experimental recebeu uma única dose de BoNT-A no masseter direito e soro fisiológico no esquerdo. -Avaliação das alterações através de microtomografia e morfometria.	O presente estudo <u>comprova</u> que após 2 semanas a massa do masseter no lado foi significativamente reduzida e houveram alterações na densidade óssea induzida pelas aplicações de BoNTA.	Conclui-se que após a comprovação das alterações ósseas e musculares descritas a segurança clínica da intervenção com BoNT-A nos aparelhos mastigatórios precisa ser esclarecida.
Raphael, Janal, Tadinada, et al. ²⁰ (2020)	Effect of multiple injections of botulinum toxin into painful masticatory muscles on bone density in the temporomandibular complex	<u>Mulheres:</u> - Foram selecionadas mulheres cujo os prontuários indicavam algum tipo de DTM. - 35 delas receberam pelo menos 2 ciclos de BoNT-A. - 44 não receberam nenhum. - A densidade óssea das regiões foram analisadas através de TC. - A densidade e volume ósseo foi comparada entre os grupos. - O efeito dose-resposta foi testada no grupo em que houve a aplicação.	As pacientes deste presente estudo receberam doses menores de BoNT-A do que na maioria dos outros ensaios clínicos. Portanto, foi constatado que <u>NÃO</u> houveram alterações significativas na densidade nem volume ósseo quando comparados os grupos.	Caso o Btx receba aprovação regulatória para o tratamento da DTM miofascial, <u>um estudo de fase IV é recomendado para avaliar os potenciais efeitos</u>

				<u>adversos do Btx nos ossos e músculos quando administrado em doses mais altas e / ou para mais ciclos de tratamento.</u>
Dutra, Brien, Lima, <i>et al.</i> ²¹ (2016)	Cellular and Matrix Response of the Mandibular Condylar Cartilage to Botulinum Toxin	<u>Camundongos:</u> - Em camundongos de 5 semanas de idade foi injetado uma dose de 3,0 de BoNT-A no masseter direito no dia 1. - Masseter esquerdo foi usado como controle. - Os camundongos foram sacrificados 30 dias após a aplicação. - Ambos os lados da mandíbula foram dissecados e analisados através de TC, além de coloração e imuno-histoquímica.	O presente estudo <u>comprova</u> que o volume e densidade do tecido ósseo, além da espessura trabecular diminuíram significativamente do lado em que foi injetado BoNT-A (botox). O estudo histológico constatou diminuição da proliferação celular e aumento da apoptose na cartilagem condilar e osso subcondral em comparação ao lado controle.	Conclui-se que a injeção de BoNT-A no músculo masseter leva a deposição de matriz e diminuição demineralização, redução da proliferação e diferenciação de condrocitos e aumento da apoptose celular no osso subcondral.
Kahn, Darbois, Bertin, <i>et al.</i> ²²	Mandibular bone effects of botulinum toxin injections in masticatory muscles in adult	<u>Humanos:</u> - Grupo experimental: 12 pacientes adultos que receberam injeção com BoNT-A.	O presente estudo <u>comprova</u> que houve um afinamento cortical significativo na porção anterior do	Este estudo encontrou alterações na densidade óssea

(2019)		<ul style="list-style-type: none"> - Controle: 6 pacientes que não receberam a aplicação. - TC foi realizada antes e 12 meses após a aplicação. - As regiões condilares e alveolares foram analisadas através de TCFC. - Foram medida a espessura condilar e realizada a análise tridimensional da mandíbula. 	<p>côndilo direito. Na análise tridimensional constatou-se mudanças significativas no osso condilar e na fossa digástrica.</p>	<p>mandibular após aplicação de BoNT-A nos músculos mastigatórios.</p>
Shi, Xiaoyu, Zheng, <i>et al.</i> ²³ (2018)	<p>Condylar Degradation from Decreased Occlusal Loading following Masticatory Muscle Atrophy</p>	<p><u>Ratos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Grupo experimental: aplicação de 2 unidades de BoNT-A bilateralmente. - Grupo controle: nenhuma intervenção. - Avaliação após 4 semanas dos parâmetros ósseos através de TC e histomorfometria do côndilo. 	<p>A osteoporose foi encontrada apenas no grupo em que houve a aplicação de BoNT-A.</p>	<p>Após aplicações de BoNT-A, foram geradas deformidades ósseas (osteopenia/osteoporose) no grupo experimental.</p>
Melo, Ibacache, Quintana, <i>et al.</i> ²⁴ (2018)	<p>Early molecular response and microanatomical changes in the masseter muscle and mandibular head after botulinum toxin intervention in adult mice</p>	<p><u>Camundongos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Aplicação de 0,2 de BoNT-A no masseter direito e solução salina no masseter esquerdo. - Análise feita após 2 semanas através de histomorfometria óssea e quantificação de mRNA do côndilo. 	<p>Após 14 dias da aplicação a massa e o diâmetro da fibra muscular foram significativamente reduzidos. Além disso, houve também perda óssea condilar no lado tratado.</p>	<p>Os resultados mostram que a aplicação de BoNT-A no músculo masseter leva a alterações significativas tanto ósseas quanto musculares. As alterações são identificadas após 2 dias no</p>

				osso e 7 dias no músculo.
--	--	--	--	------------------------------

Fonte: elaborado pelos autores.

4 DISCUSSÃO

A introdução da toxina botulínica na área odontológica possui um papel promissor tendo em vista sua vasta aplicação clínica. A injeção da toxina botulínica BoNT-A nos músculos mastigatórios é um tópico relevante, uma vez que um número expressivo de estudos científicos comprovam a presença de alteração morfofuncional na ATM.

Dentre os estudos revisados, o objeto de estudo variou entre camundongos, ratos e humanos. As metodologias [12, 13, 15, 18 e 22] foram realizadas de forma semelhantes (aplicação em humanos, grupo de estudo e grupo de controle) comprovaram unanimemente as alterações ósseas.

Os estudos pré-clínicos [14, 17, 19, 21 e 24] comprovaram as alterações ósseas nos lados em que foram aplicado o BoNT-A em relação ao lado controle. Somente o artigo [23] utilizou ratos em seu estudo, porém, o grupo que recebeu a injeção de toxina comparado ao que não recebeu nenhuma intervenção, apresentou expressiva redução na qualidade e espessura óssea cortical e trabecular.

Dos presentes artigos, dois não encontraram alterações ósseas significativas [16 e 20], o que em parte pode ser explicado pela injeção única de BoNT-A e avaliação dos efeitos a médio prazo em um dos estudos [16]; e no outro, [20] devido a baixa dosagem de BoNT-A.

Nota-se que, de acordo com a revisão dos artigos citados na tabela acima (tabela 1), os resultados corroboram, em sua maioria, que aplicações de toxina botulínica BoNT-A no músculo masseter levam a osteopenia condilar. Autores de alguns desses estudos citaram fatores que podem interferir nos resultados, tanto positiva quanto negativamente, devido à variáveis como número de doses, volume da dose aplicada, número amostral e objeto de estudo interferem na análise dos resultados.

Os resultados de tais estudos não são passíveis de comparação entre si, devido a falta de padronização na metodologia, como por exemplo, número e local de doses aplicadas, métodos de avaliação e objeto de estudo. Em contrapartida, o uso de exames tridimensionais faz com que haja uma facilidade maior na coleta de informações sobre os efeitos nas estruturas ósseas. Além disso, o baixo número de artigos existentes em humanos em situações clínicas,

dificultam o aparecimento de novas alternativas que podem levar ao entendimento de como evitar ou reverter os efeitos indesejáveis.

5 CONCLUSÃO

Os resultados desta revisão são que as múltiplas aplicações de toxina botulínica BoNT-A no tratamento de disfunções temporomandibulares, geraram, nos estudos pré-clínicos analisados, alterações ósseas e musculares nas regiões em que as injeções foram realizadas. O pleno entendimento sobre os fenômenos celulares ocorridos no processo, são de suma importância para o eventual tratamento da possível osteopenia causada por tais aplicações, que geram o desequilíbrio da homeostase óssea. Devido a escassez de pesquisas que estudem a relação eficácia e efeitos adversos da aplicação de toxina botulínica, é necessário que mais revisões sejam realizadas periodicamente através dos avanços das pesquisas clínicas, para gerar maior previsibilidade de respaldo para os profissionais, dar suporte e nortear à prática clínica, auxiliando na realização de um atendimento mais seguro e personalizado baseado em evidências científicas.

REFERÊNCIAS

1. Pedron IG. A utilização da toxina botulínica em Odontologia. Revista da Associação Paulista de Cirurgiões Dentistas [Internet]. 2014 [acesso em 1 de jun 2021];68(3):244-245. Disponível em: http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?pid=s0004-52762014000300012&script=sci_arttext.
2. Ramos ACA, Sarmiento VA, Campos PSF, Gonzalez MOD. Articulação temporomandibular - aspectos normais e deslocamentos de disco: imagem por ressonância magnética. [Internet]. 2004 [acesso em 1 de jun 2021];37(6) Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-39842004000600013.
3. Andrade RA, Cunha MD, Reis AMCS. Morphofunctional analysis of the stomatognathic system in conventional complete dentures users from the Integrated Health Center. Revista CEFAC. [Internet]. 2017 [acesso em 1 de jun 2021];19(5), 712–725. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-18462017000500712&script=sci_arttext&tlng=pt.
4. Ferreira CLP, Silva MAMR, Felício CM. Sinais e sintomas de desordem temporomandibular em mulheres e homens. CoDAS, [Internet]. 2016 [acesso em 1 de jun 2021];28(1), 17–21. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/codas/v28n1/2317-1782-codas-28-01-00017.pdf>.
5. LeResche L, Mancl L, Sherman JJ, Gandara B, Dworkin SF. Changes in temporomandibular pain and other symptoms across the menstrual cycle. Pain, [Internet]. 2003 [acesso em 1 de jun 2021];106(3), 253–261. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14659508/>.
6. List T, Jensen RH. Temporomandibular disorders: Old ideas and new concepts. Cephalalgia [Internet]. 2017 [acesso em 1 de jun 2021];37(7), 692–704. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28068790/>.
7. Kenhub [homepage na internet. Mandíbula [acesso em 1 de jun 2021]. Disponível em: <https://www.kenhub.com/pt/library/anatomia/a-mandibula>.
8. Balanta-Melo J, Toro-Ibacache V, Kupczik K, Buvinic S. Mandibular Bone Loss after Masticatory Muscles Intervention with Botulinum Toxin: An Approach from Basic Research to Clinical Findings. Toxins [Internet] 2019 [acesso em 1 de jun 2021];11(2), 84. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6409568/#B27-toxins-11-00084>.

9. Morrison SJ, Scadden DT. The bone marrow niche for haematopoietic stem cells. *Nature*, [Internet] 2014 [acesso em 1 de jun 2021];505(7483), 327–334. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4514480/>.
10. Veiga Silva AC, da Rosa MI, Fernandes B, Lumertz S, Diniz RM, Damiani MEFR. Fatores associados à osteopenia e osteoporose em mulheres submetidas à densitometria óssea. *Revista Brasileira de Reumatologia*, [Internet] 2015 [acesso em 1 de jun 2021];55(3), 223–228. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rbr/v55n3/0482-5004-rbr-55-03-0223.pdf>.
11. Kahn A, Kün-Darbois J-D, Bertin H, Corre P, Chappard D. Mandibular bone effects of botulinum toxin injections in masticatory muscles in adult. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. [Internet] 2019 [acesso em 1 de jun 2021]; Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31227452/>.
12. Hong, S. W., & Kang, J.-H. Decreased mandibular cortical bone quality after botulinum toxin injections in masticatory muscles in female adults. *Scientific Reports* [Internet] 2020 [acesso em 4 de nov de 2021]; 10 (1). Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-60554-w>.
13. Lee, H.-J., Kim, S.-J., Lee, K.-J., Yu, H.-S., & Baik, H.-S. Repeated injections of botulinum toxin into the masseter muscle induce bony changes in human adults: A longitudinal study. *The Korean Journal of Orthodontics*. [Internet] 2017 [acesso em 4 de nov de 2021]; 47 (4), 222. Disponível em: <https://doi.org/10.4041/kjod.2017.47.4.222>.
14. Dutra, E. H., & Yadav, S. The effects on the mandibular condyle of Botox injection into the masseter are not transient. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. [Internet] 2019 [acesso em 4 de nov de 2021]; 156(2), 193–202. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31375229/>.
15. De la Torre Canales, G., Alvarez-Pinzon, N., Muñoz-Lora, V. R. M., Vieira Peroni, L., Farias Gomes, A., Sánchez-Ayala, A., ... Rizzatti-Barbosa, C. M. Efficacy and Safety of Botulinum Toxin Type A on Persistent Myofascial Pain: A Randomized Clinical Trial. *Toxins*. [Internet] 2020 [acesso em 4 de nov de 2021]; 12(6), 395. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7354430/>.
16. Montes-Carmona, J.-F., Gonzalez-Perez, L.-M., & Infante-Cossio, P. (2020). Treatment of Localized and Referred Masticatory Myofascial Pain with Botulinum Toxin Injection. *Toxins*. [Internet] 2020 [acesso em 4 de nov de 2021]; 13(1), 6. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6651/13/1/6>.
17. Dutra, E. H., O'Brien, M. H., Logan, C., Tadinada, A., Nanda, R., & Yadav, S. Loading of the Condylar Cartilage Can Rescue the Effects of Botox on TMJ. *Calcified Tissue International*. [Internet] 2018 [acesso em 4 de nov de 2021]; 103(1), 71–79. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29327231/>.

18. 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*. [Internet] 2014 [acesso em 4 de nov de 2021]; 41(8), 555–563. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24836732/>.
19. Balanta-Melo, J., Torres-Quintana, M. A., Bemann, M., Vega, C., González, C., Kupczik, K., ... Buvinic, S. Masseter muscle atrophy impairs bone quality of the mandibular condyle but not the alveolar process early after induction. *Journal of Oral Rehabilitation*. [Internet] 2018 [acesso em 4 de nov de 2021]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30468522/>.
20. Raphael, K. G., Janal, M. N., Tadinada, A., Santiago, V., Sirois, D. A., & Lurie, A. G. Effect of Multiple Injections of Botulinum Toxin into Painful Masticatory Muscles on Bone Density in the Temporomandibular Complex. *Journal of Oral Rehabilitation*. [Internet] 2020 [acesso em 4 de nov de 2021]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32885475/>.
21. Dutra, E. H., O' Brien, M. H., Lima, A., Kalajzic, Z., Tadinada, A., Nanda, R., & Yadav, S. Cellular and Matrix Response of the Mandibular Condylar Cartilage to Botulinum Toxin. *PLOS ONE*. [Internet] 2016 [acesso em 4 de nov de 2021]; 11(10). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27723812/>.
22. Kahn, A., Kün-Darbois, J.-D., Bertin, H., Corre, P., & Chappard, D. Mandibular bone effects of botulinum toxin injections in masticatory muscles in adult. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. [Internet] 2019 [acesso em 4 de nov de 2021] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31227452/>.
23. Shi, Z., Lv, J., Xiaoyu, L., Zheng, L. W., & Yang, X. Condylar Degradation from Decreased Occlusal Loading following Masticatory Muscle Atrophy. *BioMed Research International*. [Internet] 2018 [acesso em 4 de nov de 2021]; 1–11. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29992158/>.
24. Balanta-Melo, J., Toro-Ibacache, V., Torres-Quintana, M. A., Kupczik, K., Vega, C., Morales, C., ... Buvinic, S. Early molecular response and microanatomical changes in the masseter muscle and mandibular head after botulinum toxin intervention in adult mice. *Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger*. [Internet] 2018 [acesso em 4 de nov de 2021]; 216, 112–119. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29289710/>.