

Faculdade Sete Lagoas – FACSETE

Juliana Nifossi Prado

**A ATUAÇÃO DA TOXINA BOTULÍNICA NO MECANISMO DA
DOR OROFACIAL**

Revisão de Literatura

São Paulo

2022

Juliana Nifossi Prado

A ATUAÇÃO DA TOXINA BOTULÍNICA TIPO A NO MECANISMOS DA DOR OROFACIAL – Revisão de literatura

Trabalho de conclusão de curso de especialização *Lato sensu* da Faculdade Sete Lagoas, como requisito parcial para obtenção do título de especialista em Harmonização Orofacial.

Área de concentração: Harmonização Orofacial

Orientadora: Profa. Dra. Cristiane Caram Borgas Alves

São Paulo

2022

Sumário

1- Introdução	08
2- Método	10
3- Revisão de Literatura	12
4- Discussão	14
5- Conclusão	15
6- Referências	16

RESUMO

Introdução: O tratamento da dor orofacial pode ser extremamente difícil, principalmente devido à sua etiologia complexa e multifatorial, ou mesmo desconhecida. A toxina botulínica tipo A é uma ferramenta útil para o tratamento da dor. Objetivo: Compilar achados importantes na literatura sobre a indicação da toxina botulínica no tratamento da dor orofacial. Método: Revisão integrativa da literatura dos últimos 5 anos, disponível nas bases eletrônicas LILACS, MEDLINE/PubMed e Scielo, utilizando os termos “toxinas botulínicas” AND “dor orofacial” e equivalentes em língua portuguesa. Resultados: A busca inicial resultou em 23 artigos, que após filtrados e selecionados resultaram em 5 artigos lidos na íntegra. Em geral, os artigos incluídos neste estudo relataram muitos benefícios e poucos efeitos

adversos relacionados à terapia com toxina. Conclusão: O uso de toxina botulínica já está consagrado em diversas aplicações médicas e, de acordo com os achados do presente estudo, ainda existe um amplo campo de estudos sobre suas ações histoquímicas no mecanismo da dor, visto que são capazes de produzir resultados clínicos positivos efeitos sobre este mecanismo.

Palavras-chave: Toxinas botulínicas; Dor Orofacial; acetilcolina;

ABSTRACT

Introduction: Treating orofacial pain may be extremely difficult, mainly due to its complex and multifactorial, or even unknown etiology. Type A botulinum toxin is a useful tool for pain treatment. Objective: To compile important findings in the literature about the indication of botulinum toxin in the treatment of orofacial pain. Method: An integrative review of the literature of the past 5 years, available in the LILACS, MEDLINE/PubMed and Scielo electronic bases, using the terms “botulinum toxins” AND “orofacial pain”, and equivalents in Portuguese language. Results: The initial search resulted in 23 papers, which, after filtered and selected, resulted in 5 articles fully read. In general, the articles included in this study reported many benefits and few adverse effects related to toxin therapy. Conclusion: The use of botulinum toxins is already established in many medical applications and, according to the findings of the present study, there is still a wide field of study on their histochemical actions on pain mechanism, given that they are capable of producing positive clinical effects over this mechanism.

Keywords: Botulinum toxins; Orofacial Pain; Acetylcholine;

1. INTRODUÇÃO

A toxina botulínica é uma potente toxina bacteriana, cuja finalidade médica foi descoberta há 120 anos e, desde então, tem sido

pesquisada e aplicada com diversos fins. Além da crescente aplicação de objetivo estético por médicos, dentistas e biomédicos, seu uso também pode ser funcional, com muitas indicações de tratamentos paliativos de vários sistemas¹.

A toxina é produto da fermentação da *Clostridium botulinum*, uma bactéria anaeróbia Gram-positiva em forma de esporo. Trata-se de uma neurotoxina que age bloqueando a liberação de acetilcolina nas sinapses, o que reduz parcialmente o impulso de contração muscular. A toxina diluída aplicada por injeção local intramuscular difunde-se rapidamente no espaço intersticial e deposita-se nas terminações nervosas motoras dos músculos esqueléticos². Sua ação no músculo estriado esquelético tem início de 2 a 14 dias após a aplicação e uma vez instalado, o efeito perdura por seis semanas a seis meses³.

Dentre as aplicações terapêuticas da toxina botulínica, podemos citar o tratamento paliativo das dores orofaciais, historicamente tão difíceis de tratar por sua etiologia complexa e multifatorial, ou por vezes até desconhecida. Ao contrário do pensamento inicial de que as toxinas botulínicas agiam sobre a dor apenas por sua ação de relaxamento muscular⁴⁻⁶, vários modelos animais comprovam um mecanismo histoquímico sobre o mecanismo da dor.

As toxinas botulínicas inibem a secreção de mediadores da dor (substância P, glutamato e peptídeo da calcitonina) a partir das terminações nervosas e gânglios dorsais, também reduzem inflamação local ao redor de terminações nervosas, desativam canais de sódio e exibem o transporte axonal⁷⁻¹⁰. Isto sugere que a neurotoxina suprime diretamente os nociceptores através da supressão da secreção de neurotransmissores que atuam na

condução nervosa e sensibilização central e periférica. Sendo assim, as toxinas botulínicas são potentes inibidores de acetilcolina, bem como são capazes de aliviar a dor e a inflamação por meio da inibição da secreção de outros neurotransmissores e neuropeptídios¹¹.

Devido à alta afinidade das toxinas botulínicas pelas sinapses colinérgicas, o bloqueio da acetilcolina ocorre ainda nos terminais nervosos, sem alteração da condução elétrica. A inibição da liberação de acetilcolina pela ação das toxinas ocorre em múltiplas etapas. Inicialmente, a molécula de toxina liga-se aos receptores de membrana pré-sináptica do terminal nervoso motor. Tais receptores pré-sinápticos são responsáveis pela endocitose da neurotoxina para o terminal nervoso motor^{1, 2}. Após a interiorização da molécula, ela é separada em duas cadeias polipeptídicas por proteases presentes no terminal nervoso motor. Com a clivagem, têm-se dois fragmentos de polipeptídeos: uma cadeia pesada com e uma leve. A percentagem da clivagem varia de acordo com o sorotipo. A molécula do sorotipo B apresenta-se clivada em menor percentagem (aproximadamente 70%), enquanto o sorotipo A tem maior percentagem de clivagem, frequentemente de 90 a 95%, conferindo-lhe substancial maior potência e exigindo uma menor dose (em UI), o que acarreta menor carga de proteínas e, conseqüentemente, menor potencial imunogênico^{12,13}. Após a clivagem, a cadeia leve é translocada através da membrana da vesícula endocítica para dentro do citosol e se liga com alta especificidade ao complexo proteico SNARE, bloqueando assim a liberação da acetilcolina¹⁴⁻¹⁶.

A presente revisão da literatura foi elaborada tendo em vista a ação histológica da toxina botulínica tipo A no que diz respeito ao seu efeito sobre o mecanismo das dores orofaciais.

2. MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa que se dedicou a selecionar e analisar materiais bibliográficos recentes disponíveis nas bases eletrônicas Literatura Latino-Americana e do Caribe (LILACS), Literatura Internacional em Ciências da Saúde e Biomédica (MEDLINE/PubMed) e Scientific Electronic Libray Online (Scielo) utilizando-se os unitermos “botulinum toxins” AND “orofacial pain” e seus equivalentes na língua portuguesa como descritores de título, resumo e assunto. A busca apontou, inicialmente, 23 trabalhos relacionados ao assunto, publicados durante o período de 2014 a 2019.

Primeiramente, um único avaliador analisou os títulos, com a exclusão dos repetidos e/ou cujo idioma de publicação não fosse o português, inglês ou espanhol, bem como trabalhos sem resumos ou com resumos incompletos, resultando em 19 publicações. A seguir, foram lidos os resumos e eliminados 10, que se tratavam de relatos de casos clínicos e revisões de literatura, bem como artigos que fugiam ao tema central. Em uma análise final, foram lidos 9 artigos completos, excluindo-se os que não seguiam uma metodologia considerada padronizada ou com tamanho amostral muito reduzido ($n < 10$ pacientes). Após aplicados todos os critérios, 5 artigos foram lidos e analisados integralmente para compor esta revisão. O fluxograma abaixo (figura 1) resume o processo de seleção dos artigos.

FLUXOGRAMA DOS ARTIGOS INCLUÍDOS

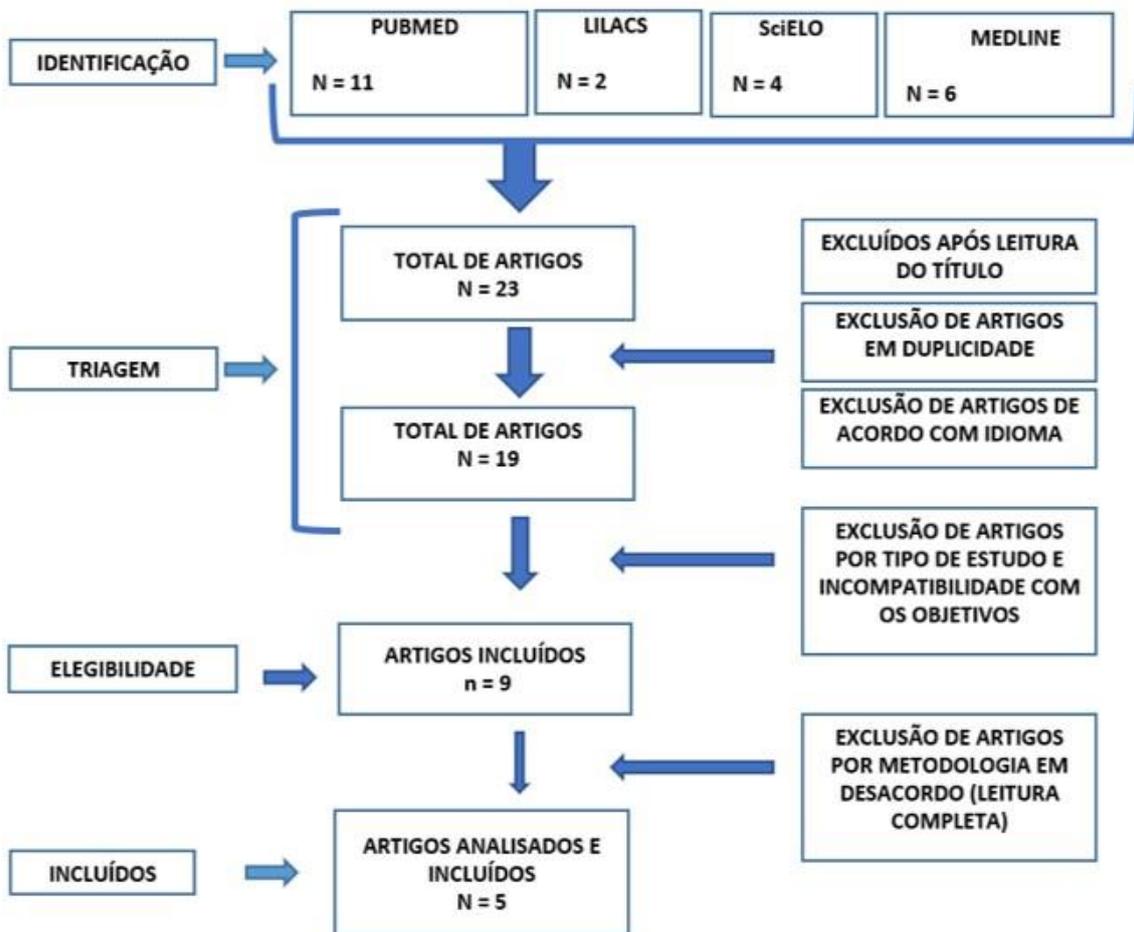


Fig 1. Fluxograma explicativo da seleção dos trabalhos

3. REVISÃO DA LITERATURA

Dos cinco artigos incluídos nesta revisão, quatro¹⁷⁻²⁰ foram conduzidos em seres humanos e um²¹, em animais. Todos

estudaram a ação da toxina botulínica tipo A sobre o mecanismo das dores orofacial.

Pedemonte *et al.*¹⁷ trataram com aplicações de toxina botulínica tipo A uma amostra de 30 pacientes diagnosticados com distonia pós-traumática (DPT). Dentre as manifestações da DPT, estão relatadas dores orofaciais, bruxismo e contração involuntária dos músculos faciais. Todos os pacientes da amostra apresentaram melhora dos sintomas da DPT e nenhum deles relatou efeitos indesejados decorrentes das aplicações. Os pacientes foram monitorados ao longo de 3 anos, com reaplicações à medida que os sintomas reapareciam e, interessante, o intervalo entre as aplicações, quando necessárias, aumentou ao longo do tempo.

Posteriormente, Baker e Nolan¹⁸ trataram 19 pacientes com dor mastigatória miofascial crônica através de infiltrações com toxina botulínica A aos músculos masseter e temporal, bilateralmente. Os pacientes foram examinados por uma escala visual de dor, que consistiu na avaliação da máxima abertura de boca sem dor e na palpação dos músculos faciais por um clínico geral. Além disso, os pacientes foram convidados a responder a um questionário avaliando qualidade de vida e efeitos psicológicos de sua patologia. Ao longo de 12 meses, todos mostraram melhoras nos escores clínicos e dos questionários, mostrando a eficácia do tratamento da dor orofacial com a toxina botulínica.

Em um maior estudo do mesmo ano, Connelly e colaboradores¹⁹ trataram 71 pacientes diagnosticados com disfunção temporomandibular (DTM) crônica que já haviam sido submetidos à outras tentativas de tratamento (aparelhos intraorais, fisioterapia, acompanhamento psicológico), sem sucesso. Os pacientes

receberam infiltrações da neurotoxina nos músculos masseter e temporal, bilateralmente e, após 6 semanas, categorizaram o tratamento em “benéfico” ou “não benéfico”, considerando a redução das dores orofaciais e/ou melhora na função da ATM. Dos pacientes submetidos ao estudo, 77% consideraram o tratamento benéfico e os autores puderam constatar uma relação entre a resposta dos pacientes e o tempo de reavaliação clínica após a primeira aplicação, sendo que quanto maior o tempo entre as consultas, melhor a resposta do paciente.

Chaurand *et al.*²⁰ também analisaram 11 pacientes diagnosticados com DTM. Em seu estudo, os pacientes foram avaliados através de escala visual de dor em 3 momentos: anterior ao tratamento, após terapia conservadora convencional (fisioterapia, aplicação de calor no local e uso de antiinflamatórios) e 1 mês após aplicação da toxina botulínica tipo A nos músculos masseter e temporal, bilateralmente. Os autores concluíram que tanto a terapia conservadora convencional, quanto a terapia com a neurotoxina foram eficazes e seguras para o tratamento das dores miofasciais decorrentes da DTM em todos os pacientes, no entanto, a aplicação da toxina botulínica teve como resultado limiares de dor mais altos, quando comparada à terapia convencional.

Finalmente, em um estudo com ratos, Yang *et al.*²¹ analisaram os efeitos da toxina botulínica A na inibição da liberação de glutamato a partir dos terminais pré-sinápticos. A partir de experimentos com os animais, os autores puderam concluir que a neurotoxina foi eficaz para o bloqueio da hiperalgia orofacial. Além disso, confirmaram histologicamente o efeito antinocioceptivo da toxina.

4.DISSCUSSÃO

Nota-se que a totalidade dos estudos sobre a ação da toxina botulínica no mecanismo de controle da dor orofacial reportaram respostas positivas, com completo ou parcial alívio da algesia em quase todos os pacientes tratados. Chama a atenção, no entanto, o fato de existirem poucos estudos clínicos envolvendo esta temática na literatura internacional recente.

Como relatado por diversos autores, as toxinas botulínicas bloqueiam a liberação da acetilcolina dos terminais pré-sinápticos das terminações nervosas,^{2,11,14-16} o que foi complementado em outros estudos com a conclusão de que as neurotoxinas também são capazes de bloquear a secreção de glutamato, substância P e peptídeo da calcitonina, conhecidos mediadores de dor^{7-10,21}.

A ação direta sobre o mecanismo da dor pôde ser confirmada clinicamente pelos 5 artigos que compuseram esta revisão,¹⁷⁻²¹ bem como por outros trabalhos anteriores^{2,4,5,15}, sendo que em todos os casos foram reportados sucessos de tratamento no que diz respeito à melhora da sintomatologia e poucos ou nenhum efeito adverso à terapia com a neurotoxina.

Neste âmbito, a aplicação da toxina botulínica tipo A para o controle da dor orofacial se mostra uma opção pouco invasiva e eficaz, porém, embora todos os autores tenham reportado bons resultados e essa forma de tratamento possa ser considerada segura e com mínimos efeitos colaterais, ainda existe campo para pesquisas no que diz respeito à eficácia das diferentes dosagens e aos efeitos a longo prazo da aplicação das toxinas botulínicas.

5.CONCLUSÕES

Embora o procedimento de aplicação de toxina botulínica seja seguro, eficaz e tenha evidenciado bons resultados na atuação da toxina sobre os peptídeos centrais da dor, a mensuração via questionário de dor (com score) está sujeita a variáveis inconclusivas, considerado o “n” muito reduzido.

REFERÊNCIAS

1. Aoki KR - Pharmacology and immunology of botulinum toxin serotypes. J Neurol 2001;248(suppl 1):3-10.
2. Baker JS & Nolan PJ. 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, 2017.
3. Chaurand J, Pacheco-Ruíz L, Orozco-Saldívar H, López-Valdés J. Efficacy of botulinum toxin therapy in treatment of myofascial pain. *Journal of oral science*. 59(3), 351-356, 2017.
 4. Colhado OCG, Boeing M, Ortega LB. Toxina botulínica no tratamento da dor. *Rev Bras Anesthesiol*. 59(3), 366-81, 2009.
 5. Connelly ST, Myung J, Gupta R, Tartaglia GM, Gizdulich A, Yang J, Silva R. 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, 2017
 6. Dressler D, Saberi FA, Barbosa ER - Botulinum toxin: mechanisms of action. *Arq Neuropsiquiatr*. 63:180-185, 2005.
 7. Dressler D. La toxina botulínica tipo B: Dónde estamos. *Revista chilena de neuro-psiquiatría*. 40(1), 6-8, 2002.
 8. Durham PL, Cady R. Insights into the mechanism of onabotulinumtoxinA in chronic migraine. *Headache*. 51, 1573–1577, 2011.
 9. Fishman LM, Anderson C, Rosner B. BOTOX and physical therapy in the treatment of piriformis syndrome. *Am. J. Phys. Med. Rehabil*. 81, 936–942, 2002.
 10. Foster L, Clapp L, Erickson M, Jabbari B. Botulinum toxin A and chronic low back pain. A randomized, double-blind study. *Neurology*. 56, 1290–1293, 2001.
 11. Freund B, Schwartz M - Temporal relationship of muscle weakness and pain reduction in subjects treated with botulinum toxin A. *J Pain*. 4:159-165, 2003.

12. Kharatmal SB, Singh JN, Sharma SS. Voltage-gated sodium channels as therapeutic targets for treatment of painful diabetic neuropathy. *Mini Rev. Med. Chem.* 15(14), 1134-1147, 2015.
13. Meng J, Wang J, Lawrence G, Dolly JO. Synaptobrevin I mediates exocytosis of cgrp from sensory neurons and inhibition by botulinum toxins reflects their anti-nociceptive potential. *J. Cell Sci.* 120, 2864–2874, 2007.
14. Park J, Park HJ. Botulinum toxin for the treatment of neuropathic pain. *Toxins.* 9(9), 260, 2017.
15. Pedemonte C, Gutiérrez HP, González E, Vargas I, Lazo D. Use of onabotulinumtoxinA in post-traumatic oromandibular dystonia. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 73(1), 152-157, 2015.
16. Porta MA. comparative trial of botulinum toxin type A and methylprednisolone for the treatment of myofascial pain syndrome and pain from chronic muscle spasm. *Pain.* 85, 101–105, 2000.
17. Setler PE - Therapeutic use of botulinum toxins: background and history. *Clin J Pain.* 18(6 suppl):s119-124, 2002.
18. Sycha T, Samal D, Chizh B, Lehr S, Gustorff B, Schnider P, et al. A lack of antinociceptive or antiinflammatory effect of botulinum toxin A in an inflammatory human pain model. *Anesth. Analg.* 102: 509-16, 2006.
19. Unno EK, Sakata RK, Issy AM. Estudo comparativo entre toxina botulínica e bupivacaína para infiltração de pontos-gatilho em síndrome miofascial crônica. *Revista Brasileira de Anestesiologia.* 2005.

20. Wenzel RG - Pharmacology of botulinum neurotoxin serotype A. *Am J Health-Syst Pharm.* 61(suppl 6):s5-10. 04, 2004.
21. Yang KY, Mun JH, Park KD, Kim MJ, Ju JS, Kim ST, Ahn DK. Blockade of spinal glutamate recycling produces paradoxical antinociception in rats with orofacial inflammatory pain. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* 57, 100-109, 2015.