

Efeitos adversos da toxina botulínica sobre parâmetros ósseos e musculares: revisão integrativa da literatura

Adverse effects of botulinic toxin on bone and muscle parameters: integrative literature review

Efectos adversos de la toxina botulínica en los parámetros huesos y musculares: revisión integrativa de la literatura

Danielle Sangalli Dalla **BARBA**¹

Gabriela Moraes **MACHADO**¹

Myrian Camara **BREW**²

Caren Serra **BAVARESCO**³

¹Graduanda do Curso de Odontologia, Curso de Odontologia, Universidade Luterana do Brasil (ULBRA), 92425-020 Canoas - RS, Brasil

²Doutora em Biologia Celular e Molecular, Professora do Curso de Odontologia, ULBRA, 92425-020 Canoas - RS, Brasil

³Doutora em Bioquímica, Professora do Curso de Odontologia, ULBRA, 92425-020 Canoas - RS, Brasil

Resumo

Introdução: A toxina botulínica do tipo A tem sido utilizada amplamente como opção terapêutica para o bruxismo. Todavia, é importante discutir o seu efeito nos parâmetros ósseos e musculares. **Objetivo:** Conhecer, através de revisão integrativa de literatura, os possíveis efeitos adversos da administração terapêutica da toxina botulínica sobre parâmetros ósseos e musculares em modelos animais e humanos. **Método:** Foi realizada uma busca por artigos nas bases de dados Lilacs, PubMed, Scielo e Google Acadêmico, tendo como descritores os termos "botulinum toxin and bone and masticatory muscles", na língua inglesa e os termos toxina botulínica e osso e músculos mastigatórios, em português. A inclusão dos artigos nesta revisão obedeceu a critérios de inclusão e exclusão. **Resultados:** Foram encontrados 283 artigos nas bases de dados consultadas, sendo 261 artigos excluídos por título, e nenhum artigo foi excluído por resumo e após sua leitura na íntegra. Um total de 22 artigos fizeram parte desta revisão. **Conclusão:** Estudos em ratos apontam para alterações esqueléticas e musculares após administração da BTX-A, mesmo com uso único, o que pode resultar em perda óssea a curto e longo prazo e, assim, potencializar problemas futuros. Mais estudos controlados randomizados deveriam ser realizados em humanos para melhores esclarecimentos sobre os efeitos da BTX-A nas estruturas ósseas.

Descritores: Toxinas Botulínicas Tipo A; Osso; Músculos Mastigatórios.

Abstract

Introduction: Botulinum toxin type A has been widely used as a therapeutic option for bruxism. However, it is important to discuss its effect on bone and muscle parameters. **Objective:** To know, through an integrative literature review, the possible adverse effects of therapeutic administration of botulinum toxin on bone and muscle parameters in animal and human models. **Method:** A search for articles was performed in the Lilacs, PubMed, Scielo and Google Scholar databases, using the terms botulinum toxin and bone and masticatory muscles in the English language and the terms "toxina botulínica e osso e músculos mastigatórios", in Portuguese. Inclusion of articles in this review followed inclusion and exclusion criteria. **Results:** 283 articles were found in the databases consulted, 261 articles excluded by title, and no article was excluded by abstract and after their full reading. A total of 22 articles were part of this review. **Conclusion:** Studies in rats indicate skeletal and muscular changes after BTX-A administration, even with single use, which may result in short and long term bone loss and, thus, potentialize future problems. Further randomized controlled trials should be performed in humans for further clarification on the effects of BTX-A on bone structures.

Descriptors: Botulinum Toxins, Type A; Bone; Masticatory Muscles.

Resumen

Introducción: la toxina botulínica tipo A se ha utilizado ampliamente como una opción terapéutica para el bruxismo. Sin embargo, es importante discutir su efecto sobre los parámetros óseos y musculares. **Objetivo:** Conocer, a través de una revisión bibliográfica integradora, los posibles efectos adversos de la administración terapéutica de toxina botulínica en los parámetros óseos y musculares en modelos animales y humanos. **Método:** Se realizó una búsqueda de artículos en las bases de datos Lilacs, PubMed, Scielo y Google Scholar, utilizando los términos "toxina botulínica y huesos y músculos masticatorios" como descriptores, en inglés y los términos toxina botulínica y músculos óseos y masticatorios, en portugués. La inclusión de artículos en esta revisión siguió los criterios de inclusión y exclusión. **Resultados:** Se encontraron 283 artículos en las bases de datos consultadas, 261 artículos fueron excluidos por título, y ningún artículo fue excluido por resumen y después de leerlo en su totalidad. Un total de 22 artículos fueron parte de esta revisión. **Conclusión:** Los estudios en ratas apuntan a cambios esqueléticos y musculares después de la administración de BTX-A, incluso con un solo uso, lo que puede provocar pérdida ósea a corto y largo plazo y, por lo tanto, mejorar problemas futuros. Se deben realizar más estudios controlados aleatorios en humanos para aclarar mejor los efectos de BTX-A en las estructuras óseas.

Descriptores: Toxinas Botulínicas Tipo A; Huesos; Músculos Masticatorios.

INTRODUÇÃO

A toxina botulínica (BTX) é uma metaloprotease bacteriana produzida pela *Clostridium botulinum*, bacilo Gram-positivo anaeróbio¹, comumente encontrada em plantas, em solo, em água e em trato intestinal dos animais. Embora já tenha sido considerada letal, a BTX é atualmente utilizada como um medicamento terapêutico². Ela exibe ações transitórias, não destrutivas, dose-dependentes, com efeitos colaterais sistêmicos pouco estudados². Os sete sorotipos de BTX conhecidos hoje são A, B, C1, D, E, F, G, porém apenas os sorotipos A (BTX-A) e B (BTX-B)

estão disponíveis para uso cosmético e terapêutico. O tipo A é o único aprovado para fins cosméticos, sendo também, o mais usado³. A BTX-A inicia o efeito entre 24 a 48 horas após a administração e alcança o pico em 2 a 3 semanas, mantendo a sua eficácia por cerca de 3 a 4 meses².

A BTX causa inibição específica da liberação do neurotransmissor acetilcolina em terminações nervosas colinérgicas, impedindo que as vesículas contendo o neurotransmissor sejam liberados na membrana pré-sináptica das junções neuromusculares. Desta forma, não

ocorre o estímulo na extremidade axônica seguinte, acarretando uma paralisia transitória da placa muscular que é totalmente reversível em alguns meses^{3,4}.

O retorno da contração muscular acontece espontaneamente, após aproximadamente 3 meses da administração, por meio de dois processos: o primeiro seria o surgimento de brotos de axônios, ainda na fase inicial; o segundo seria o desenvolvimento de uma nova junção neuromuscular funcional nas terminações nervosas incipientes, substituindo assim a placa motora final¹.

A BTX vem sendo utilizada principalmente no controle de diferentes condições que envolvem a contração muscular alterada⁵, sendo uma opção terapêutica com variadas indicações clínicas na área da Odontologia, como, por exemplo, o hábito parafuncional conhecido por bruxismo⁶.

O bruxismo é uma alteração que apresenta sinais e sintomas clínicos que comprometem as estruturas do sistema estomatognático, gerando dor e desconforto para os pacientes⁶. Lobbezoo et al.⁷ definem o bruxismo como uma atividade muscular repetitiva, caracterizada pelo apertamento e/ou rangimento dos dentes. O bruxismo tem duas manifestações circadianas distintas: pode ocorrer durante o sono ou durante a vigília.

Sua etiologia ainda não foi totalmente elucidada, estando os fatores emocionais, alterações do sono, distúrbios neurológicos, uso de medicamentos e algumas condições oclusais citados como desencadeantes deste hábito⁸. O bruxismo também frequentemente chama a atenção do parceiro ou de membros da família do paciente, pois os sons do rangido dos dentes muitas vezes são percebidos pela família⁹.

Inúmeras modalidades terapêuticas vêm sendo utilizadas no alívio dos sintomas do bruxismo, como medicamentos, placas oclusais e terapias comportamentais, porém nenhuma delas tem se mostrado totalmente eficiente¹⁰. Guarda-Nardini et al.¹¹ afirmam que a BTX-A pode representar uma promissora alternativa no controle do bruxismo, pois atua na redução da contração dos músculos mastigatórios, principalmente temporal e masseter, e, conseqüente, na redução da dor dos processos inflamatórios musculares e articulares¹².

Contudo, esta redução na atividade muscular pode provocar alterações esqueléticas. Estudos em animais identificaram perda óssea após o uso da BTX-A¹³⁻¹⁵. A preocupação com estas possíveis alterações músculo-esqueléticas, provocadas pela redução da atividade muscular induzidos pela BTX-A,

deve ser considerada ao optar por seu uso, principalmente por haver um aumento do número de pacientes que são submetidos a estas condutas terapêuticas para controle de dor facial e do bruxismo. Desta forma, o objetivo do presente estudo foi verificar o efeito da administração da BTX-A em parâmetros ósseos e musculares em modelos animais e em humanos através de uma revisão integrativa da literatura.

MATERIAL E MÉTODO

Para o desenvolvimento deste estudo, foi realizada uma revisão integrativa, utilizando as bases de dados *PubMed*, *Google Acadêmico*, *SciELO* e *LILACS*, durante os meses de julho a novembro de 2019. Os descritores utilizados foram “*Botulinum Toxins, Type A bone and masticatory muscles*”, na língua inglesa e os termos toxina botulínica e osso e músculos mastigatórios em português. Não foram utilizados filtros para determinar o período de tempo, e somente foram incluídos artigos escritos nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola.

Os títulos e resumos de todos os artigos encontrados foram lidos por um pesquisador de forma independente. Os critérios de inclusão foram: artigos originais de dados primários, que utilizavam a TBX, tanto em modelos animais quanto em humanos, com doses aplicadas para tratamento do bruxismo, com desfechos que envolviam parâmetros de remodelamento de tecido ósseo e dos músculos mastigatórios, com ênfase nos efeitos adversos causados pela administração da droga. Os critérios de exclusão foram: revisões de literatura, estudos *in vitro*, estudos com ênfase no tratamento de bruxismo sem escrever efeitos adversos, estudos que avaliavam a administração estética da TBX.

Ao final da categorização e análise dos estudos, foi realizada a interpretação dos achados, cuja síntese apresenta-se em tabela com autor/país/ano, delineamento do estudo/amostra, objetivos do estudo e principais resultados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados 283 artigos nas bases de dados consultadas, sendo 261 artigos excluídos por título, nenhum artigo foi excluído por resumo e os demais foram incluídos na íntegra (Tabela 1).

Foi realizada a interpretação dos estudos que abordavam a avaliação dos efeitos adversos da TBX sobre parâmetros ósseos e musculares. Uma síntese desta interpretação encontra-se na Tabela 2 – estudos em animais

Tabela 3 – estudos em humanos. A revisão encontrou apenas 2 estudos em humanos, sendo todos realizados em mulheres.

Tabela 1. Seleção dos artigos nas bases de dados

Base de dados	Total	Títulos excluídos	Resumo	Resumos excluídos	Leitura completa	Selecionados
Lilacs	0	0	0	0	0	0
Pubmed	61	39	22	0	22	22
Scielo	0	0	0	0	0	0
Google Acadêmico	222	222	0	0	0	0
Duplicidade						0
Incluídos						22

Tabela 2. Efeitos adversos da toxina botulínica sobre parâmetros ósseos e musculares em animais, segundo autor/país/ano, amostra, objetivo do estudo

Autor/País/Ano	Amostra	Objetivo do estudo	Metodologia/Área investigada	Resultados Principais
Kwon TG et al. 2007 ¹⁴ Coréia do Sul	21 coelhos do sexo masculino	Avaliar se BTX-A pode alterar os padrões de crescimento esquelético	Os animais foram divididos em 3 grupos: controle e grupos 2 e 3, que foram injetados com 5 unidades de BTX-A no músculo masseter direito, respectivamente de cada coelho. Após 24 semanas, foram realizadas as análises	A altura do ramo mandibular, o comprimento do arco zigomático e o masseter, após a administração de BTX-A, não se desenvolveram em relação ao controle
Matic DB et al. 2007 ¹⁵ EUA	20 coelhos do sexo feminino	Identificar os efeitos de BTX-A no crescimento ósseo	A amostra foi dividida em grupos controle, paralisia e simulação. A paralisia do músculo masseter foi alcançada com a BTX-A 25U. As análises finais foram realizadas após 12 semanas	Houve diminuições significativas nos volumes de zigma e mandíbula, mas mudanças mínimas de forma foram observadas nos lados paralisados
Kim JY et al. 2008 ¹⁶ Coréia do Sul	70 ratos do sexo masculino	Investigar os efeitos do BTX-A sobre o desenvolvimento mandibular	Quatro grupos: grupo controle, grupo salina, grupo BTX-A (2,5U) e grupo controle basal. Os ratos do grupo basal foram sacrificados no dia 0 para fornecer valores basais das medidas mandibulares. As avaliações foram realizadas após 4 semanas	O grupo BTX-A demonstrou diminuição significativa em dimensão mandibular em comparação com os outros grupos. Suas cartilagens condilares apresentaram aumento de apoptose e alterações atróficas nas fibras massetericas
Tsai CY et al. 2009 ¹⁷ China	8 ratos do sexo masculino	Avaliar o uso de BTX-A sobre o desenvolvimento craniofacial	Um lado do músculo masseter foi injetado com BTX-A (1U) e o outro lado do músculo masseter foi injetado com solução salina. Após 45 dias, foram realizadas as avaliações	O desenvolvimento craniofacial do lado injetado BTX-A foi significativamente menor do que o lado não injetado
Babuccu et al. 2009 ¹⁸ Turquia	48 ratos do sexo masculino	Avaliar a ação de BTX-A na formação e remodelação óssea	Foi injetado com 1 U de BTX-A em cada masseter e temporal bilateralmente ou unilateralmente, sendo o lado oposto controle com solução salina	Após 4 meses, os grupos com BTX-A apresentaram diminuição aparente nas dimensões do osso nasal, pré-maxila, maxila e zigomático no lado injetado
Tsai et al. 2010 ¹⁹ China	60 ratos do sexo masculino	Avaliar o uso de BTX-A nos parâmetros de crescimento ósseo facial	A BTX-A (1U) foi injetada bilateralmente no músculo masseter do grupo I, temporal do grupo II e no masseter e temporal do grupo III. O grupo IV foi utilizado como controle	Foram observadas reduções na espessura óssea cortical e na densidade mineral óssea do crânio e estrutura óssea mandibular (Grupo III)

Tabela 2 (Continuação). Efeitos adversos da toxina botulínica sobre parâmetros ósseos e musculares em animais, segundo autor/país/ano, amostra, objetivo do estudo

Autor/País/Ano	Amostra	Objetivo do estudo	Metodologia/Área Investigada	Resultados Principais
Tsai et al. 2010 ²⁰ China	60 ratos do sexo masculino	Utilizar o crescimento e desenvolvimento craniofacial após injeção de BTX-A	Os animais foram divididos em: I (M + T); II (Mns + T); III (M + T); IV controle, onde M ou T são os músculos masseteres ou temporais injetados com BTX-A (1U). Após 7 semanas, foram realizadas as análises	Houve alteração na face superior, que ficou curta acompanhada por uma face inferior longa e altura do ramo e larguras bicoronoidais e bigoniais restritas após injeção com BTX-A
Tsai et al. 2010 ²¹ China	10 ratos do sexo masculino	Avaliar os efeitos da BTX-A nos ossos da mandíbula	Os seguintes procedimentos foram realizados em cada amostra: 25 U de BTX-A foram injetados no músculo masseter esquerdo, enquanto o músculo masseter direito recebeu uma quantidade igual de solução salina esterilizada	Houve diferenças significativas na diminuição da altura do ramo, aumento do ângulo gonial e aumento da altura da coroa dos dentes posteriores no lado da injeção após 95 dias
Rafferty et al. 2012 ²² EUA	41 coelhos do sexo feminino	Avaliar se o tratamento com BTX irá diminuir a carga mandibular	Os coelhos receberam uma dose única de BTX (cada masseter injetado recebeu 10U ou soro fisiológico) em um músculo masseter escolhido aleatoriamente e foram seguidos por 4 ou 12 semanas	A quantidade e a qualidade óssea foram severamente diminuídas especificamente nesses locais com sobrecarga, principalmente na cabeça condilar do lado da injeção
Matthys et al. 2015 ⁴ EUA	50 coelhos do sexo feminino	Estabelecer se a perda óssea no cõndilo mandibular é regionalmente específica	Foi realizada injeção de 10U de BTX-A no masseter unilateral ou um volume equivalente de solução salina ou nenhuma injeção. Também foram injetados com (BrdU), um marcador de replicação. Os coelhos foram mortos 4 ou 12 semanas após o tratamento	Os coelhos com BTX-A exibiram defeitos na superfície óssea condilar. Os ossos corticais e trabeculares foram severamente afetados. O número de células em proliferação foi semelhante nos grupos de tratamento
Park et al. 2015 ²³ Coréia do Sul	63 ratos do sexo masculino	Avaliar os efeitos da BTX-A no desenvolvimento esquelético da mandíbula	Grupo 1- injetados com solução salina; os do grupo 2 - injetados unilateralmente com BTX-A (3U) (o lado contralateral foi injetado com solução salina); e os do grupo 3 - injetados bilateralmente com BTX-A.	Após 4 semanas, no grupo unilateral, o lado experimental teve dimensões reduzidas para todas as medidas da mandíbula em comparação com o lado controle
Kün-Darbois et al. 2015 ³ França	15 ratos do sexo masculino	Analisar as alterações ósseas após injeções de BTX-A	Os ratos do grupo BTX-A receberam uma única injeção de BTX com 1U no músculo masseter e 1U no músculo temporal. Os ratos do grupo controle foram injetados de forma semelhante com solução salina. Os ratos foram sacrificados 4 semanas após as injeções	Houve perda óssea significativa nas áreas alveolar e condilar direita em ratos BTX. Uma metaplasia óssea hipertrofica na entese do músculo digástrico foi encontrada apenas no grupo BTX

Tabela 2 (Continuação). Efeitos adversos da toxina botulínica sobre parâmetros ósseos e musculares em animais, segundo autor/país/ano, amostra, objetivo do estudo

Autor/País/Ano	Amostra	Objetivo do estudo	Metodologia/Área Investigada	Resultados Principais
Dutra et al. 2016 ²⁴ EUA	13 camundongos do sexo feminino	Avaliar os efeitos celulares e matriciais da BTX-A na cartilagem condilar e no osso subcondral	Foi injetado 0,3U de BTX-A no masseter direito. O masseter esquerdo foi usado como controle. Marcadores ósseos foram injetados via intraperitoneal. Os ratos foram sacrificados 30 dias após injeção de BTX-A.	O volume ósseo, a densidade e a espessura trabecular diminuíram significativamente no lado direito do osso subcondral e na cartilagem mineralizada quando comparado ao lado esquerdo.
Balanta-Melo et al. 2017 ²⁵ Chile	16 camundongos do sexo masculino.	Avaliar as alterações microanômicas da cabeça mandibular, após intervenção com o BTX-A	Foi realizada uma única injeção intramuscular de 0,2U de BTX-A no masseter direito. O masseter contralateral foi injetado com solução salina. Após 2 ou 4 dias, foram realizadas análises no RNA e no dia 14 quantificaram-se os diâmetros das fibras nas seções transversais dos músculos masseteres por histomorfometria	Um aumento de até 4 vezes nos níveis de mRNA de RANKL nas cabeças mandibulares dos lados injetados com BTX-A. Nas cabeças inferiores do lado tratado, a perda óssea subcondral houve redução significativa na área óssea por tecido e espessura trabecular
Shi et al. 2018 ²⁶ China (2018) ²⁶	60 ratos do sexo feminino	Investigar a remodelação condilar após atrofia do músculo masseter	Os animais foram divididos em três grupos: controle, dieta macia (SD) e toxina botulínica (BTX-A 2U). Análises após 4 semanas	Houve hipofunção muscular nos grupos SD e BTX e o contorno da cartilagem condilar foi diminuído. Uma osteoporose constante no osso subcondral foi encontrada apenas no grupo BTX.
Balanta-Melo et al. 2019 ²⁷ Chile	18 camundongos do sexo masculino.	Avaliar a qualidade óssea do côndilo mandibular e do processo alveolar na mandíbula após injeção de BTX-A	Divididos em um grupo controle não tratado e um grupo experimental o qual recebeu uma única injeção de BTX-A (0,2U) no masseter direito e soro fisiológico no masseter esquerdo (salina-esquerdo).	Após 2 semanas, a massa do masseter foi significativamente reduzida. Os côndilos com BTX-A apresentaram perda óssea significativa e alterações de forma. Não foi observada perda óssea significativa nos processos alveolares de nenhum dos grupos.
Dutra et al. 2019 ²⁸ EUA	32 Camundongos do sexo feminino	Avaliar os efeitos na cartilagem condilar mandibular e no osso subcondilar após injeção de BTX-A	Foi injetado 0,3U de BTX-A no masseter direito e no esquerdo foi utilizado apenas solução salina. As análises finais foram realizadas após 8 semanas.	A fração de volume ósseo diminuiu significativamente no osso subcondral do lado injetado com BTX-A. Houve diminuição da mineralização e da espessura da cartilagem em 4 e 8 semanas,
Choi et al. 2019 ²⁹ Coreia do Sul	11 ratos do sexo masculino	Avaliar alterações no plano ocular associadas à hipotrofia dos músculos mastigatórios	Os animais foram tratados com BTX-A 0,3U nos músculos masseter unilateral, temporal e pterigoideo medial, com injeção de reforço após seis semanas para o grupo experimental. O grupo controle recebeu solução salina bilateral	Após 12 semanas, os músculos masseter e pterigoideo medial no lado do BTX-A apresentaram alteração hipotrófica. Os molares superiores e inferiores foram supra eruptados do plano de Frankfort
Tsai et al. 2019 ³⁰ China	48 ratos do sexo masculino	Avaliar o efeito da BTX-A no crescimento ósseo da sutura maxilofacial	O grupo N recebeu injeções de solução salina em cada um dos músculos masseter e temporal. O grupo M recebeu injeções de solução salina normal em cada temporal e injeções de BTX-A (1U) em cada masseter	Houve diminuições significativas no peso muscular, medidas antropométricas, densidade mineral óssea sutural e distância de aposição óssea no grupo injetado com BTX-A

Tabela 3. Efeitos adversos da toxina botulínica sobre parâmetros ósseos e musculares em humanos, segundo autor/país/ano, delineamento e amostra, objetivo do estudo, metodologia/área investigada e resultados principais

Autor/País/Ano	Amostra	Objetivo do estudo	Metodologia/Área Investigada	Resultados Principais
Raphael et al. 2014 ³¹ EUA	16 mulheres	Examinar as consequências de BTX-A nos músculos mastigatórios	7 pacientes com DTM que receberam 2 ou mais sessões de tratamento com BTX-A para dor facial e 9 pacientes com DTM que não receberam tratamento com BTX-A	Ambos os avaliadores observaram diminuição da densidade em todos os participantes expostos ao BTX-A e em nenhum dos participantes não expostos. Nenhuma outra anormalidade associada à carga reduzida foi detectada
Kahn et al. 2019 ³² França	12 pacientes (10 mulheres e 2 homens)	Avaliar a mandíbula de pacientes que receberam injeções de BTX-A nos músculos mastigatórios	Seis pacientes que não receberam injeções de BTX-A foram usados como controle/regiões condilares e alveolares da mandíbula. Cada paciente recebeu uma dose total de 100U-30U no masseter e 20U para cada músculo temporal	Após 12 meses, um afinamento cortical significativo (P<0,001) foi encontrado na porção anterior do côndilo direito. Não foram encontradas alterações nos ângulos mandibulares

Atualmente, a BTX-A tem sido utilizada para aplicações cosméticas e terapêuticas em uma ampla gama de situações clínicas. Inicialmente utilizada para o tratamento de estrabismo, o BTX-A mostrou-se eficaz no tratamento de alterações caracterizadas pela hiperatividade muscular local, tal como ocorre no bruxismo. Desde a aprovação do seu uso pela *Food and Drug Administration* (FDA) em 1989, a BTX-A tem sido amplamente utilizada na Odontologia para o tratamento de distúrbios funcionais e estéticos¹⁹ tais como a nevralgia do trigêmeo, síndrome da dor miofacial², bruxismo, hipertrofia do masseter^{4,20}, hipersalivação, controle de traumas mastigatórios e apertamento dentário em pacientes que farão reabilitação com implantes², além de minimizar marcas de expressão e correção de assimetrias faciais^{2,19}. Todavia, muito pouco ainda tem sido discutido em relação aos possíveis efeitos adversos decorrentes do uso da BTX-A.

Embora a paralisia seja transitória, ainda não estão totalmente elucidados os mecanismos fisiológicos associados ao retorno da atividade funcional do músculo que recebeu a BTX-A. Por muito tempo, acreditou-se que a ação da BTX-A era local; todavia estudos recentes têm demonstrado ação negativa da administração masseterica da BTX-A no sistema nervoso central. Estudo realizado por Tsai et al.³⁰ demonstrou uma redução significativa na densidade de neurônios nos ratos injetados com BTX-A por via intramuscular. Por outro lado, Fukushima-Nakayama et al.³³ mostraram que a mastigação

reduzida resultou em prejuízo da memória espacial e da função de aprendizado devido à alteração morfológica e à diminuição da atividade no hipocampo. Nesse estudo, a ligação funcional entre mastigação e cérebro foi validada pela diminuição dos neurônios, neurogênese, atividade neuronal e expressão do *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) no hipocampo. Esses achados, em conjunto, fornecem evidências *in vivo* para uma ligação funcional entre a mastigação e a função cognitiva no período de crescimento.

Quando se direciona especificamente à sua ação sobre os parâmetros ósseos e musculares, é necessário elucidar alguns aspectos da fisiologia óssea mandibular.

A mandíbula é uma estrutura esquelética composta de osso alveolar e basal, sendo esses constituídos por tipo ósseo medular e cortical, respectivamente. O osso alveolar tem alta plasticidade e relativo potencial de remodelação. Sua estimulação mecânica durante a mastigação é essencial para manter os dentes e ossos subjacentes saudáveis; contudo, a perda dentária pode acarretar uma reabsorção óssea alveolar irreversível³. A carga mecânica muscular é fundamental para manutenção da arquitetura óssea e, dessa forma, a diminuição ou ausência dos movimentos e carregamento funcional podem alterar ou reduzir a morfologia esquelética⁴.

Os estudos apresentados apontam que o uso da BTX-A em animais pode causar alterações anatômicas^{14,15,17,19-21}, como alterações no osso nasal, pré-maxila e maxila,¹⁸ osteopenia do ramo mandibular^{4,19,20,22,24,28}, osso alveolar e do osso subcondral, bem como a redução significativa do volume ósseo, da densidade do tecido e da espessura trabecular, quando comparado ao grupo que não recebeu a droga^{22,24}. Ademais, também foi observado aumento da coroa em dentes posteriores^{21,22,29} e metaplasia óssea hipertrófica na entese do músculo digástrico, que é um fator de risco para fraturas³.

Quando observadas as questões musculares, foi possível observar que as injeções intramusculares de BTX-A levavam a uma rápida diminuição da força de contração e uma lenta redução da massa muscular, como demonstrado no estudo de Rauch et al.¹³. Resultado semelhante foi observado no estudo de Rafferty et al.²² que encontrou redução de 7% da massa muscular do masseter após a administração da BTX-A.

Em humanos, foi observado diminuição da densidade óssea, afinamento cortical,

alterações no osso condilar e na fossa digástrica^{32,34}.

Na presente revisão, foi possível observar que os estudos mostraram alterações ósseas e musculares associadas ao uso da droga, principalmente em animais em desenvolvimento. Assim, cabe à Odontologia discutir cuidadosamente os protocolos de indicação terapêutica, avaliando o risco/benefício da sua aplicação.

CONCLUSÃO

A utilização de BTX dentro da Odontologia está cada vez mais difundida entre os profissionais de saúde e aceito pelos pacientes. Todavia, devem-se considerar as evidências que indicam alterações ósseas e musculares significativas após o uso desta droga. Ainda, poucos foram os estudos encontrados que avaliassem seu uso e possíveis efeitos adversos em humanos. A revisão encontrou apenas 2 estudos e todos realizados com mulheres. Sugere-se que mais estudos sejam realizados para melhor compreensão dos efeitos adversos oriundos da administração da BTX.

REFERÊNCIAS

1. Dutta SR, Passi D, Singh M, Singh P, Sharma S, Sharma A. Botulinum toxin the poison that heals: A brief review. *Natl J Maxillofac Surg*. 2016;7(1):10-6.
2. Archana MS. Toxin yet not toxic: Botulinum toxin in dentistry. *Saudi Dent J*. 2016;28(2):63-9.
3. Kün-Darbois JD, Libouban H, Chappard D. Botulinum toxin in masticatory muscles of the adult rat induces bone loss at the condyle and alveolar regions of the mandible associated with a bone proliferation at a muscle enthesis. *Bone*. 2015;77:75-82.
4. Matthys T, Ho Dang HA, Rafferty KL, Herring SW. Bone and cartilage changes in rabbit mandibular condyle lesafer 1 injection of botulinum toxin. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2015;148(6):999-1009.
5. Wheeler A & Smith H S. Botulinum toxins: Mechanisms of action, antinociception and clinical applications. *Toxicology*. 2013;306: 124-46.
6. Monte MN, Soares MGM. Bruxismo: etiologia e epidemiologia. *Rev CROMG*. 2002;8(1):43-8.
7. Lobbezoo F, Ahlberg J, Glaros AG, Kato T, Koyano K, Lavigne GJ. Bruxism defined and graded: an international consensus. *J Oral Rehabil*. 2012;40(1):2-4.
8. Gaida PS. Bruxismo um desafio para a odontologia [monografia]. Florianópolis: Departamento de Centro de Ciências da Saúde, UFSC; 2004.

9. Bader G, Lavigne G. Sleep bruxism; an overview of an oromandibular sleep movement disorder. *Sleep Med Rev.* 2000;4(1):27-43.
10. Lobbezoo F, van der Zaag J, van Selms MK, Hamburger HL, Naeije M. Principles for the management of bruxism. *J Oral Rehabil.* 2008;35(7):509-23.
11. Guarda-Nardini L, Manfredini D, Salomone M, Salmaso L, Tonello S, Ferronato G. Efficacy of botulinum toxin in treating myofascial pain in bruxers: a controlled placebo pilot study. *Cranio.* 2008;26(2):126-35.
12. Colhado OCG, Boeing M, Ortega LB. Toxina botulínica no tratamento da dor. *Rev Bras Anesthesiol.* 2009;59(3):366-81.
13. Rauch F, Hamdy R. Effect of a single botulinum toxin injection on bone development in growing rabbits. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2006;6(3):264-68.
14. Kwon TG, Park HS, Lee SH, Park IS, An CH. Influence of unilateral masseter muscle atrophy on craniofacial morphology in growing rabbits. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65(8):1530-37.
15. Matic DB, Yazdani A, Wells RG, Lee TY, Gan BS. The effects of masseter muscle paralysis on facial bone growth. *J Surg Res.* 2007;139(2):243-52.
16. Kim JY, Kim ST, Cho SW, Jung HS, Park KT, Son HK. Growth effects of botulinum toxin type A injected into masseter muscle on a developing rat mandible. *Oral Dis.* 2008;14(7):626-32.
17. Tsai CY, Chiu WC, Liao YH, Tsai CM. Effects on craniofacial growth and development of unilateral botulinum neurotoxin injection into the masseter muscle. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2009;135(2):142.e1-6.
18. Babuccu B, Babuccu O, Yurdakan G, Ankarali H. The effect of the Botulinum toxin-A on craniofacial development: an experimental study. *Ann Plast Surg.* 2009;63(4):449-56.
19. Tsai CY, Shyr YM, Chiu WC, Lee CM. Bone changes in the mandible following botulinum neurotoxin injections. *Eur J Orthod.* 2011;33(2):132-38.
20. Tsai CY, Wang CW, Chang CW. Effects of masticatory muscle function affected by BTX on maxillofacial bone growth through the sutural modification. *Orthod Craniofac Res.* 2019;22(2):112-17.
21. Tsai CY, Yang LY, Chen KT, Chiu WC. The influence of masticatory hypofunction on developing rat craniofacial structure. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2010;39(6):593-98.
22. Rafferty KL, Liu ZJ, Ye W, Navarrete AL, Nguyen TT, Salamati A et al. Botulinum toxin in masticatory muscles: short- and long-term effect on muscle, bone, and craniofacial function in adult rabbits. *Bone.* 2012;50(3):651-62.
23. Park C, Park K, Kim J. Growth effects of botulinum toxin type A injected unilaterally in to the masseter muscle of developing rats. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2015;16(1):46-51
24. Dutra EH, O'Brien MH, Lima A, Kalajzic Z, Tadinada A, Nanda R et al. Cellular and Matrix Response of the Mandibular Condylar Cartilage to Botulinum Toxin. *PLoS One.* 2016;11(10):e0164599.
25. Balanta-Melo J, Toro-Ibacache V, Torres-Quintana MA, Kupczik K, Vega C, Morales C et al. Early molecular response and micro anatomical changes in the masseter muscle and mandibular head after botulinum toxin intervention in adult mice. *Ann Anat.* 2018;216:112-19.
26. Shi Z, Lv J, Xiaoyu L, Zheng LW, Yang XW. Condylar Degradation from Decreased Occlusal Loading following Masticatory Muscle Atrophy. *Biomed Res Int.* 2018;2018:6947612.
27. Balanta-Melo J, Torres-Quintana MA, Bemmann M, Vega C, González C, Kupczik K et al. Masseter muscle atrophy impairs bone quality of the mandibular condyle but not the alveolar process early after induction. *J Oral Rehabil.* 2019;46(3):233-41.
28. Dutra EH, Yadav S. The effects on the mandibular condyle of Botox injection in to the masseter are not transient. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2019;156(2):193-202.
29. Choi JW, Kim HJ, Moon JW, Kang SH, Tak HJ, Lee SH. Compensatory dentoalveolar supra eruption and occlusal plane cant after botulinum-induced hypotrophy of masticatory closing muscles in juvenile rats. *Arch Oral Biol.* 2019;101:34-42.
30. Tsai CY, Wang CW, Chang CW. Effects of masticatory muscle function affected by BTX on maxillofacial bone growth through the sutural modification. *Orthod Craniofac Res.* 2019;22(2):112-17.
31. Raphael KG, Tadinada A, Bradshaw JM, Janal MN, Sirois DA, Chan KC et al. Osteopenic consequences of botulinum toxin injections in the masticatory muscles: a pilot study. *J Oral Rehabil.* 2014;41(8):555-63.
32. Kahn A, Kün-Darbois JD, Bertin H, Corre P, Chappard D. Mandibular bone effects of botulinum toxin injections in masticatory muscles in adult. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2020;129(2):100-8.
33. Fukushima-Nakayama Y, Ono T, Hayashi M, Inoue M, Wake H, Ono T, Nakashima T. Reduced Mastication Impairs Memory Function. *J Dent Res.* 2017;96(9):1058-66.
34. Dutra EH, Yadav S. The effects on the mandibular condyle of Botox injection in to the masseter are not transient. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2019;156(2):193-202.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflitos de interesse

AUTOR PARA CORRESPONDÊNCIA

Danielle Sangalli Dalla Barba

Rua Maurício Cardoso 1555, apto 804,
93510-335 Novo Hamburgo-RS, Brasil

Fone: (51) 99759-7111

Email: dani_dallab@hotmail.com

Submetido em 03/05/2020

Aceito em 23/10/2020