

Tratamento da hipertrofia muscular mastigatória com toxina botulínica tipo A

Antônio José Araújo Pereira Júnior *
Paulo André Gonçalves de Carvalho **
Felipe Ladeira Pereira ***

RESUMO

O tratamento da hipertrofia do músculo masseter e/ou temporal engloba métodos conservadores e cirúrgicos. A terapia com Toxina Botulínica Tipo A surgiu como um método alternativo de tratamento conservador. O propósito deste estudo foi revisar as características da Toxina Botulínica e os resultados de sua aplicação no tratamento da hipertrofia muscular mastigatória.

Palavras-chave: Hipertrofia. Músculos Mastigatórios. Toxina Botulínica Tipo A.

1 INTRODUÇÃO

A hipertrofia dos músculos da mastigação, entre eles, o masseter e o temporal, é uma entidade clínica benigna de etiologia desconhecida.

Pode ser congênita ou adquirida (MANDEL; THARAKAN, 1999), unilateral ou bilateral e é comumente relacionada com hábitos parafuncionais (KIM et al., 2003).

O diagnóstico é estabelecido clinicamente, entretanto, radiografias convencionais, tomografias computadorizadas, imagens de ressonância magnética, ultrassonografias e exames anátomo-patológicos podem ser úteis (CASTRO et al. 2005; ROCHA et al., 2005).

Intervenções cirúrgicas ou terapias conservadoras podem ser realizadas devido a problemas de dor miofascial e a alterações estéticas, embora não comumente necessárias.

Um tratamento alternativo conservador seria a aplicação intramuscular de Toxina Botulínica Tipo A (TBA), uma neurotoxina produzida pelo *Clostridium botulinum* (KWON et al., 2009; LINDERN et al., 2001). A toxina se liga aos terminais nervosos colinérgicos pré-sinápticos e inibe a liberação de acetilcolina, causando a paralisia e a subsequente atrofia funcional do músculo (AL-AHMAD; AL-QUDDAD, 2006; TO et al., 2001).

O intuito deste trabalho foi revisar as características da hipertrofia muscular mastigatória e o uso da TBA como alternativa de tratamento.

2 REVISÃO DE LITERATURA

A hipertrofia dos músculos mastigatórios foi descrita pela primeira vez por Legg, em 1880 (LEGG, 1880), e pode ou não acometer a função, mas, geralmente, afeta a estética.

A etiologia é, usualmente, relacionada com hábitos parafuncionais (bruxismo e apertamento) (KIM et al., 2003; ROCHA et al., 2005; SILVA; MANDEL, 2006; TO et al., 2001), maloclusão (CASTRO et al., 2005), retrognatía mandibular (LINDERN et al., 2001; ROCHA et al., 2005), desordens da articulação temporomandibular, distúrbios emocionais e distúrbios no balanço de neurotransmissores como a dopamina e a acetilcolina (causa mudança nos proprioceptores musculares, levando a um aumento da fibra muscular) (KIM et al., 2007; LINDERN et al., 2001).

A hipertrofia pode ser unilateral ou bilateral, congênita ou adquirida e, ocasionalmente, pode envolver o músculo pterigóideo medial. A forma adquirida é a mais frequente e possui uma maior incidência na 2ª e 3ª década de vida. Não é vista em idosos devido à

* Hospital Geral do Andaraí, Ministério da Saúde, Serviço de Cirurgia Bucomaxilofacial – Rio de Janeiro, RJ. E-mail: apereirabucomaxilo@yahoo.com.br

** Hospital do Câncer AC Camargo, Departamento de Estomatologia – São Paulo, SP.

*** Hospital Geral de Juiz de Fora, Ministério da Defesa, Serviço de Cirurgia Bucomaxilofacial – Juiz de Fora, MG.

deteriorização dental que inibe as atividades parafuncionais (MANDEL; THARAKAN, 1999).

A prevalência maior em mulheres jovens aponta para a possibilidade de um componente hormonal associado (CERQUEIRA et al., 2007).

A hipertrofia massetéica é caracterizada pelo aumento indolor e firme no terço inferior da face na região do ângulo mandibular, que se torna mais endurecida e visível quando solicitada a contração da musculatura por fechamento bucal. Pode haver um aumento secundário no ângulo mandibular (exostose), como resultado de uma remodelação funcional, que ocorre no local de inserção do músculo (CASTRO et al., 2005; CERQUEIRA et al., 2007; SANO et al., 1991).

A hipertrofia do músculo temporal também causa aumento na espessura muscular e pode estar associada com outros sinais e/ou sintomas. São eles: trismo, dor, disfunções da articulação temporomandibular, hipoplasia da área paranasal e aumento da angulação da mandíbula (ROCHA et al., 2005; SILVA; MANDEL, 2006). Os achados radiográficos podem mostrar um acréscimo ósseo na região de inserção muscular (apófise coronóide), incluindo tendão do músculo temporal, como um efeito compensatório devido a um aumento no tamanho das fibras. A biópsia é indicada quando a hipertrofia do músculo temporal for unilateral, revelando um aumento no tamanho das fibras musculares, podendo estar acima de 300 microns (o tamanho normal seria de 100 microns). Quando a hipertrofia do músculo temporal é bilateral, é chamada de Síndrome do Minotauro (ROCHA et al., 2005).

Apesar do exame físico e da história clínica serem suficientes para o diagnóstico da hipertrofia muscular, exames complementares como a ressonância magnética, a ultrassonografia, as radiografias convencionais, os exames anátomo-patológicos, a tomografia computadorizada e as reconstruções tridimensionais confirmam a presença de aumento na espessura muscular e/ou óssea e estabelecem um plano de tratamento como sendo conservador ou cirúrgico (CERQUEIRA et al., 2007; SILVA; MANDEL, 2006). Além disso, os exames complementares são utilizados no diagnóstico diferencial com outras patologias, como mixoma muscular, adenoma, lipoma, hemangioma, síndrome do couro cabeludo granulomatoso, couro cabeludo lipoedematoso (associado ou não com alopecias), processos infecciosos, miosite ossificante, trismo, fibroma, leucemia, linfoma, rabdomiossarcoma e distrofia muscular Xp21 (pseudohipertrofia do músculo temporal) (CERQUEIRA et al., 2007; ROCHA et al., 2005).

Diversas modalidades de tratamento cirúrgico são propostas na literatura para abordagem dos compo-

nentes muscular e/ou ósseo da hipertrofia massetéica. A maioria busca a resolução através da remoção da porção medial ou profunda do músculo, isoladamente ou associada com a remoção de tecido ósseo adjacente, por acesso intra ou extrabucal (CASTRO et al., 2005; SANO et al., 1991).

Outras alternativas cirúrgicas consistem na estrita remoção, por acesso intrabucal, do ângulo mandibular, sem ressecar porções musculares (HOLANDA; EGITO; NOGUEIRA, 2005) ou o seccionamento do nervo massetéico causando atrofia do músculo (HWANG et al., 2005).

Dois tipos de cirurgia para o tratamento da hipertrofia do músculo temporal podem ser realizadas: ressecção fracional do músculo (lâmina superficial ou profunda) próximo da linha temporal inferior, através do acesso coronal ou hemicoronal e ressecção da parte superficial, com o uso de uma cânula de aspiração (método chamado de Miosucção) (ROCHA et al., 2005; SILVA; MANDEL, 2006).

Estratégias de comunicação, biofeedback, antidepressivos tricíclicos, benzodiazepínicos, L-dopa ou Levodopa (SILVA; MANDEL, 2006), psicoterapias (ROCHA et al., 2005), placas oclusais, relaxantes musculares de ação sistêmica (AL-AHMAD; AL-QUADAD, 2006; KIM et al., 2007; LINDERN et al., 2001) e aplicação intamuscular de TBA (KWON et al., 2009) constituem métodos terapêuticos conservadores.

O primeiro emprego da TBA como agente terapêutico foi em 1977 no estrabismo humano (HOLANDA; EGITO; NOGUEIRA, 2005). Nos últimos vinte anos, a Toxina Botulínica se mostrou útil para o controle e/ou tratamento de muitas doenças (AMANTÉA et al., 2003; AMANTÉA et al., 2006; DRESSLER; SABERI; BARBOSA, 2005; PIRES et al., 2002; PÉREZ, 2004), dentre elas: desordens de movimento, desordens hipersecretoras, desordens oftálmicas, dor, desordens gastrointestinais e aplicações cosméticas.

A Toxina Botulínica é uma potente neurotoxina, causadora de uma doença neuroparalítica conhecida como Botulismo (PIRES et al., 2002).

Estruturalmente, a TB é produzida pelo *Clostridium botulinum* e é formada por uma complexa mistura de proteínas contendo neurotoxinas botulínicas e muitas proteínas não tóxicas. Há sete serotipos de neurotoxina botulínica, denominadas A, B, C, D, E, F e G, que inibem a liberação da acetilcolina aos terminais nervosos. Suas proteínas alvo intracelulares, suas características e suas potências variam substancialmente (DRESSLER; SABERI; BARBOSA, 2005; PÉREZ, 2004).

A ação da Toxina Botulínica a nível molecular consiste na sua ligação extracelular às estruturas glicoprotéicas em terminais nervosos colinérgicos e no bloqueio intracelular da secreção de acetilcolina (DRESSLER; SABERI; BARBOSA, 2005; PÉREZ, 2004; TO et al., 2001). A liberação da acetilcolina é realizada por uma cadeia de transporte de proteína, o complexo SNARE (Soluble N-ethylmaleimide – sensitive factor Attachment protein Receptor – receptor de ligação de proteína solúvel a N-ethylmaleimide). A TB interfere no reflexo espinal de estiramento, através do bloqueio de fibras musculares intrafusais, causando redução da sinalização aferente veiculada por fibras Ia e II e do tono muscular. Portanto, o efeito da TB pode estar relacionado não somente à paresia muscular mas também à inibição reflexa espinal. A TB promove ainda o bloqueio de fibras autonômicas para músculos lisos e glândulas exócrinas. Apesar de ocorrer alguma difusão sistêmica após a aplicação intramuscular a TB não atinge o sistema nervoso central devido ao seu peso molecular (não atravessa a barreira hematoencefálica) e à lentidão do seu transporte axonal retrógrado que permite a sua inativação. A redução da dor induzida por formalina sugere que a TB tenha efeito analgésico direto possivelmente mediado por bloqueio da substância P, do glutamato e do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (DRESSLER; SABERI; BARBOSA, 2005).

A TBA deve ser diluída em solução salina normal, sem conservantes, (AMANTÉA et al., 2006; CASTRO et al., 2005; MANDEL; PÉREZ, 2004; THARAKAN, 1999; TO et al., 2001) e injetada imediatamente nas porções de maior volume muscular localizado visualmente e por palpação com o paciente em apertamento dentário e/ou nos pontos que mostrarem, ao exame eletromiográfico, maior hiperatividade em repouso (AMANTÉA et al., 2006; PIRES et al., 2002) não necessariamente correspondendo às áreas de ponto-gatilho miofascial (AMANTÉA et al., 2006).

De acordo com TO e outros (2001), as aplicações devem ser realizadas bilateralmente, pois um estado compensatório de espasmo e dor pode ser desenvolvido nos músculos mastigatórios contralaterais que não receberem a droga. A alteração na espessura do músculo pode ser avaliada através da ultrassonografia (TO et al., 2001) e a atividade elétrica pode ser mensurada pela eletromiografia (LINDERN et al., 2001; TO et al., 2001). As aplicações demonstraram uma boa resposta em três meses e estabilidade do efeito até um ano após a injeção (DRESSLER; SABERI; BARBOSA, 2005; TO et al., 2001). Além disso, a tomografia computadorizada mostrou-se muito eficaz na avaliação dos resultados obtidos com a TBA (KIM et al., 2003).

Apesar de serem totalmente reversíveis em oito semanas, efeitos adversos, como sintomas pseudogripais (náusea, cansaço e erupções à distância), eritema, equimose, hiperestesia de curta duração (PÉREZ, 2004), dor local 48 horas após a aplicação (PÉREZ, 2004; TO et al., 2001), diminuição da força de mastigação, alteração do paladar (KIM et al., 2003), dificuldade na articulação das palavras e falta de controle da salivação (AMANTÉA et al., 2006) são citados na literatura. Efeitos colaterais estéticos, como o afundamento da bochecha e a alteração na expressão facial durante o sorriso, foram causadas devido à paralisia parcial do músculo zigomático maior após difusão da toxina injetada na parte superior do masseter (KIM et al., 2003).

Entre as contra-indicações para o emprego da TBA estão pacientes com história de hipersensibilidade à droga (CASTRO et al., 2005; TO et al., 2001), enfermidades neuromusculares (miastenia, síndrome de Eaton Lambert), uso concomitante com aminoglicosídeos (CASTRO et al., 2005; PÉREZ, 2004), quinina e bloqueadores de canal de sódio (PÉREZ, 2004), presença de inflamação no local e coagulopatias (CASTRO et al., 2005). Não foi estabelecido se o uso é seguro na gravidez e na lactação (CASTRO et al., 2005; TO et al., 2001).

O custo elevado e a falta de conhecimento dos resultados em longo prazo estão entre as desvantagens.

3 DISCUSSÃO

Métodos cirúrgicos para o tratamento da hipertrofia muscular mastigatória são relatados por vários autores (CERQUEIRA et al., 2007; HOLANDA; EGITO; NOGUEIRA, 2005; HWANG et al., 2005; ROCHA et al., 2005; SILVA; MANDEL, 2006), entretanto, apresentam inúmeras desvantagens, como o aparecimento de hemorragia pós-operatória, edema, hematoma, infecção, cicatrizes, dano a artéria facial e ao ramo mandibular do nervo facial, riscos da anestesia geral, assimetria facial e trismo (KIM et al., 2003; LINDERN et al., 2001; ROCHA et al., 2005; SANO et al., 1991; TO et al., 2001).

A TBA é uma alternativa no tratamento da hipertrofia muscular mastigatória, apresentando bons resultados estéticos, sendo menos invasiva e não apresentando os riscos evidentes de uma intervenção cirúrgica (AMANTÉA et al., 2003; DRESSLER; SABERI; BARBOSA, 2005; KIM et al., 2003; LEE, 2007; ROCHA et al., 2005).

A potência da TB é medida em unidades (U) e encontra-se na forma de frascos, possuindo duas concentrações diferentes (Dysport-500U e Botox-100U) (AMANTÉA et al., 2003; AMANTÉA et al., 2006;

CASTRO et al., 2005; KIM et al., 2007; LINDERN et al., 2001; PÉREZ, 2004).

Presume-se que, com diluições mais altas de TB, a difusão da toxina no tecido possa ser aumentada, influenciando, portanto, o efeito terapêutico e os efeitos colaterais de uma terapia com TB. Até o momento, nenhum estudo válido está disponível para que seja estimada a melhor diluição para diferentes situações terapêuticas (DRESSLER; SABERI; BARBOSA, 2005).

Alguns autores afirmam que a infiltração não deve ser feita pois a toxina pode envolver estruturas adjacentes (AMANTÉA et al., 2006; MANDEL; THARAKAN, 1999). Em contrapartida, foi demonstrado que a TBA aplicada no tratamento da hipertrofia masseterica não afeta significativamente a secreção de saliva da glândula parótida (KWON et al., 2009).

Em geral, recomenda-se uma dose máxima de 100 U por sessão (PÉREZ, 2004) e com espaço de tempo entre as sessões de três a cinco meses (LEE, 2007; PÉREZ, 2004). Todavia, doses relativamente baixas de TB já produzem paresia substancial (DRESSLER; SABERI; BARBOSA, 2005). Alguns autores afirmam não haver correlação significativa entre dose e efeito (KIM et al., 2003; KIM et al., 2007).

Em relação aos efeitos clínicos, as alterações musculares (atrofia e enfraquecimento) são iniciadas entre duas e oito semanas (KIM et al., 2003; LEE, 2007), com o efeito máximo em três meses (TO et al., 2001) e término entre seis (PÉREZ, 2004) a 18 meses (TO et al., 2001) devido a geminação de novos brotos axônicos e uniões neuromusculares (AMANTÉA et al., 2006; CASTRO et al., 2005; TO et al., 2001). Um estudo realizado em 2005, afirma que este fenômeno é passageiro e não é o responsável pelo término do

efeito da TB, uma vez que a inibição da acetilcolina é finalizada pela restauração da transferência do complexo de proteína SNARE (DRESSLER; SABERI; BARBOSA, 2005).

Com a expansão do uso da toxina, surgiram muitas preocupações sobre a imuno-resistência à TB. Existem dois tipos de falhas de terapia após uma injeção de TBA. A primeira é a falha na terapia após a primeira aplicação. A falha secundária na terapia significa que o tratamento teve sucesso no início, porém, falhou após o seu curso. As causas de falha primária na terapia incluem: insensibilidade a TB, redução de sensibilidade, problemas técnicos (dosagem inadequada ou aplicação incorreta) e possíveis anticorpos pré-existentes contra a TB. A falha secundária na terapia é causada principalmente, pelos anticorpos contra a TB, que podem ser um componente de neurotoxina ou, teoricamente, as proteínas não tóxicas da TB. Os anticorpos contra proteínas não tóxicas podem ocorrer, mas os efeitos não são claramente compreendidos no momento. Os dois fatores comuns envolvidos na formação de anticorpos são as doses únicas altas e os curtos intervalos entre as injeções (LEE, 2007).

4 CONCLUSÃO

O tratamento da hipertrofia muscular mastigatória com Toxina Botulínica Tipo A surge como uma alternativa não invasiva para correção dessa patologia, devendo, no entanto, a dose e a frequência das injeções serem respeitadas.

Novos estudos são necessários para elucidar a relação entre dose/efeito e dose/duração no tratamento da hipertrofia com TBA.

Masticatory muscles hypertrophy treatment with botulinum toxin type A

ABSTRACT

The treatment of the masseter and/or temporal muscles hypertrophy can be based on conservative and surgical approaches. The use of Botulinum Toxin A arised as an alternative conservative treatment. The purpose of the following study was to review Botulinum Toxin Type A characteristics and the results of its application in the treatment of masticatory muscles hypertrophy.

Keywords: Hypertrophy. Masticatory Muscles. Botulinum Toxin Type A.

REFERÊNCIAS

Al-AHMAD, H. T.; Al-QUADAD, M. A. The treatment of masseter hypertrophy with botulinum toxin type A. **Saudi Medical Journal**, Riyadh, v. 27, p. 397-400, 2006.

AMANTÉA, D. V. et al. Toxina botulínica: um novo tratamento para a disfunção temporomandibular. **Revista da Associação Paulista de Cirurgião-dentista**, São Paulo, v. 60, p. 468-471, 2006.

AMANTÉA, D. V. et al. A utilização da toxina botulínica tipo A na dor e disfunção temporomandibular. **Jornal Brasileiro de Oclusão, ATM e Dor Orofacial**, Curitiba, v. 3, p. 170-173, 2003.

CASTRO, W. H. et al. Botulinum toxin type A in the management of masseter muscle hypertrophy. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, Philadelphia, v. 63, p. 20-24, 2005.

- CERQUEIRA, A. et al. Critérios de tratamento para hipertrofia de masseter. **Revista Brasileira de Cirurgia e Traumatologia Buco-maxilo-facial**, São Paulo, v. 4, p. 88-92, 2007.
- DRESSLER, D.; SABERI, F. A.; BARBOSA, E. R. Botulinum toxin: mechanisms of action. **Arquive Neuropsiquiatric**, v. 63, p. 180-185, 2005.
- HOLANDA, V. R. J.; EGITO, V. B. C.; NOGUEIRA, R. V. Modified intraoral approach to removal of mandibular angle for correction of masseteric hypertrophy: a technical note. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, Philadelphia, v. 63, p. 1057-1060, 2005.
- HWANG, K. et al. Course of the masseteric nerve in masseter muscle. **Journal of Craniofacial Surgery**, Boston, v. 16, p. 197-200, 2005.
- KIM, H. J. et al. Effects of botulinum toxin type A on bilateral masseteric hypertrophy evaluated with computed tomographic measurement. **Dermatology Surgery**, New York, v. 29, p. 484-489, 2003.
- KIM, J. H. et al. Effects of two different units of botulinum toxin type A evaluated by computed tomography and electromyographic measurements of human masseter muscle. **Plastic and Reconstructive Surgery**, Baltimore, v. 119, p. 711-717, 2007.
- KWON, J. S. et al. Effect of botulinum toxin type A injection into human masseter muscle on stimulated parotid saliva flow rate. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, Denmark, v. 38, p. 316-320, 2009.
- LEE, S. K. Antibody-induced failure of botulinum toxin type A therapy in a patient with masseteric hypertrophy. **Dermatology Surgery**, New York, v. 33, p. S105-S110, 2007.
- LEGG, J. W. Enlargement of the temporal and masseter muscles on both sides. **Trans Pathology Society London**, London, v. 31, p. 361-366, 1880.
- LINDERN, J. J. V. et al. Type A botulinum toxin for the treatment of hypertrophy of the masseter and temporal muscles: an alternative treatment. **Plastic and Reconstructive Surgery**, Baltimore, v. 107, p. 327-332, 2001.
- MANDEL, L.; THARAKAN, M. Treatment of unilateral masseteric hypertrophy with botulinum toxin: case report. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, Philadelphia, v. 57, p. 1017-1019, 1999.
- PÉREZ, D. M. Toxina botulínica y su empleo en la patología oral y maxilofacial. **Revista Espanola de Cirugía Oral y Maxilofacial**, Madrid, v. 26, p. 149-154, 2004.
- PIRES, G.S. et al. Botulismo e toxina botulínica: breve atualização. **Jornal Brasileiro de Medicina**, Rio de Janeiro, v. 83, p. 13-16, 2002.
- ROCHA, A.A. et al. Hipertrofia do músculo temporal: relato de caso. **Revista Brasileira de Patologia Oral**, Natal, v. 4, p. 114-118, 2005.
- SANO, K. et al. Application of magnetic resonance imaging and ultrasonography to preoperative evaluation of masseteric hypertrophy. **Journal of Craniofacial Surgery**, Boston, v. 19, p. 223-226, 1991.
- SILVA, K. da; MANDEL, L. Bilateral temporalis muscle hypertrophy: a case report. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics**, Saint Louis, v. 102, p. e1-e3, 2006.
- TO, E. W. H. et al. A prospective study of the effect of botulinum toxin A on masseteric muscle hypertrophy with ultrasonographic and electromyographic measurement. **British Journal of Plastic Surgery**, Edinburgh, v. 54, p. 197-200, 2001.

Enviado em 9/9/2009

Aprovado em 15/12/2009