

# Arnica montana e desordens musculares mastigatórias

*Arnica montana and disorders masticatory muscle*

## Valquiria Quinelato

Coordenadora Auxiliar em Pesquisa Clínica – Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia (INTO)  
Mestre em Odontologia pela UVA

## Alex Balduino

Professor Pesquisador do INTO  
Professor Pesquisador do Curso de Mestrado em Odontologia da UVA

## Josemar Parreira Guimarães

Professor Pesquisador Pró-Reitoria de Pesquisa (Propeq) da UFJF  
Doutor em Ciências Odontológicas pela UFRJ

## RESUMO

As desordens musculares geralmente estão presentes na Disfunção Temporomandibular (DTM). Sua principal sintomatologia é dor, edema, proveniente de injúria tecidual e inflamação. O tratamento das DTMs consiste em tratamento suporte para alívio da sintomatologia e “definitivo” para eliminar as causas e fatores que são perpetuantes. O uso de anti-inflamatórios (AINEs), relaxantes musculares, placas oclusais, fitoterápicos com ação anti-inflamatória como Arnica Montana são indicados como tratamento suporte. A Arnica montana tem sido usada para redução de inflamação e dor causada por entorse, contusões e ferimentos. Sua principal ação é inibição da ativação do fator de transcrição celular NF- $\kappa$ B.

**Palavras-chave:** desordem muscular; dor orofacial; inflamação; Arnica montana.

## ABSTRACT

*The muscular Disorders are usually present in the Disfunção Temporomandibular (DTM). The main symptoms includes pain and swelling usually originated from tissue injury and inflammation. The treatment of DTM can be relied on support treatment for relief of symptoms or definitive elimination of the causes and perpetuate factors. The use of anti-inflammatory (AINEs), muscle relaxants, occlusal plane, herbal with anti-inflammatory action as Arnica montana is suitable as treatment. Arnica montana has been used for reduction of inflammation and pain caused by sprain, bruises and wounds. Its main action is inhibition of the cellular transcription factor NF- $\kappa$ B.*

**Keywords:** muscle disorder; orofacial pain; inflammation; Arnica montana.

## Introdução

A dor é um fenômeno complexo, uma experiência desagradável e a principal queixa comum dos pacientes com disfunção da Articulação Temporomandibular (DTM) (2, 15, 17, 20). Definida como uma sensação mais ou menos localizada, a dor orofacial causa desconforto, aflição, agonia resultante de estímulos das terminações nervosas especializadas (2, 15). Estes estímulos podem resultar em injúria aos tecidos, que dependendo da intensidade, causa movimentação dos elementos intravasculares para o espaço extravascular definindo a inflamação aguda (21).

A inflamação aguda, primeiro mecanismo de defesa do organismo, é caracterizada pelo aumento do fluxo sanguíneo e permeabilidade vascular facilitando a migração e acúmulo de células de defesa como leucócitos para os tecidos (espaço extravascular) onde ocorreu a injúria (21). A dor de origem inflamatória, tal como mialgia, proveniente de desordem muscular mastigatória que envolve a musculatura mastigatória da face (16) causada por trauma ou sobrecarga oclusal (parafunção) é devido principalmente à liberação de substâncias vasoativas como prostaglandinas (PG), bradicinina (BK) e histamina causando edema localizado (16, 17).

Na maioria dos pacientes, o edema é o último de uma série de acontecimentos. No entanto, em condições desfavoráveis o edema pode aumentar e causar compressão dos capilares venosos causando uma isquemia localizada. Esta condição libera bradicinina (BK), que, por sua vez, estimula a liberação de prostaglandinas E2 que potencializam a ação da BK (17, 21).

Caso esse ciclo vicioso não seja interrompido por tratamento apropriado, este mecanismo pode manter-se por um período prolongado de tempo (17, 21). Nas desordens musculares mastigatórias, essa condição provavelmente aumenta a tonicidade dos músculos elevadores propiciando o aumento da pressão intrarticular que associada a uma parafunção (bruxismo) pode acentuar uma degeneração subclínica de disco (16).

Como as disfunções musculares mastigatórias geralmente estão inter-relacionadas a outras Desordens Temporomandibulares (DTM), e podem ser secundárias, o uso de placas oclusais, medicamentos como os AINEs, relaxantes musculares, agentes ansiolíticos (2, 16, 17) e fitoterápicos como a Arnica montana (10, 23) são indicados como terapia de suporte para alívio da sintomatologia enquanto se faz um diagnóstico adequado para um tratamento “definitivo” das DTM (2, 16, 17).

A Arnica montana é uma planta fitoterápica que pertence à família das Asteráceas (Asteraceae). É uma espécie originária das regiões montanhosas da Europa e norte da Ásia (4), contém helenalina, uma lactona sesquiterpeno (SL), seu o princípio ativo. Além deste, o fitocomplexo da Arnica é composto por várias substâncias como inulina, glicose, taninos, resinas, ceras, óleo, ácidos diversos, arcínica, triterpenoides, sitosterina, flavonoides (23).

A tintura de Arnica montana, obtida por infusão, pode ser usada topicamente para traumas, contusões, torções, edemas devido a fraturas e torções e hematomas (1). O programa Fitoterápico Farmácia Viva no SUS -Betim de 2004 (18) - usa a Arnica montana para tratamento de contusões, trauma-

tismos e reumatismos. Na Odontologia, a *Arnica montana* tem indicação para redução de dor, edema, inflamação proveniente de procedimentos cirúrgicos, exodontias, em processos onde partes moles foram violentamente tensionadas, após traumatismo da face com envolvimento de ambos, tecidos moles e ósseo (10, 23).

Sua ação anti-inflamatória já foi bem elucidada por vários estudos. Helenalina, seu principal princípio ativo, exerce sua função via inibição da ativação do fator de transcrição celular NF- $\kappa$ B (3, 4, 8, 9, 12). Vinte  $\mu$ M de helenalina inibiu completamente a ativação NF- $\kappa$ B estimulados por quatro indutores diferentes, além de TNF- $\alpha$ , (12). LYSS *et al.* (13) concluíram que helenalina não inibiu a translocação e a degradação da proteína I $\kappa$ B, não induziu degradação de NF- $\kappa$ B, porém helenalina alquilou irreversivelmente NF- $\kappa$ B, modificou seletivamente a subunidade p65 do fator de transcrição NF- $\kappa$ B. Helenalina inativou o complexo NF- $\kappa$ B ativo ao contrário de AAS mostrando ser o primeiro agente anti-inflamatório que exerce seu efeito pela modificação direta do fator de transcrição NF- $\kappa$ B.

KLAAS *et al.* (8) pesquisaram *in vitro* e *in vivo*, o efeito anti-inflamatório de duas tinturas de *Arnica montana* de diferentes origens, Europa Central e Espanha. Cinco  $\mu$ M e 10  $\mu$ M das tinturas de *Arnica montana* inibiram a síntese de IL-1- $\beta$  e TNF- $\alpha$  em cultura de células mononucleares humanas. Como a síntese de TNF- $\alpha$  é regulada também pelo fator de transcrição NF-AT, os autores pesquisaram e concluíram que 5  $\mu$ M e 10  $\mu$ M das tinturas inibiram significativamente a união do NF-AT ao DNA *in vitro*. No experimento *in vivo*, os autores observaram que o metacrilato 11 $\alpha$ , 13-dihidrohelenalina reduziu 77% o edema em orelha de camundongo, o acetato 11 $\alpha$ , 13-dihidrohelenalina reduziu 54% e endometacina que reduziu 44% da resposta inflamatória comparados ao controle. SLs também inibiram a síntese de IL-8 em cultura de células Hela229, em baixas concentrações, tempo e dose dependentes (9).

O efeito anti-inflamatório de três SLs (helenalina, acetato 11 $\alpha$ , 13-dihidrohelenalina e chamissonoloide) foi estudado em cultura de células mononucleares de células de sangue periférico humano e células Jurkat T CD4+. Helenalina foi mais potente ao inibir o aumento do mRNA de IL-2, IL-6, GM-CSF, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  e iNOS. A diminuição dos genes pró-inflamatórios foi associado ao significativo aumento dos fatores de homeostase celular ciclina D1, bcl-2,  $\beta$ -actina e GAP-DH. Helenalina induziu apoptose de células Jurkat T CD4+ e aumentou em 43 vezes a atividade da caspase 3 e 57 vezes a atividade da caspase 8 (5).

LASS *et al.* (11) relataram efeito duplo dos SLs: inibição de NF- $\kappa$ B em altas concentrações e ativação em baixas concentrações *in vitro*. EKENÄS *et al.* (4) relataram que a tintura de *Arnica montana* apresentou alto poder inibitório sobre a liberação de Elastase neutrófila humana (HNE). No estudo de BERGES *et al.* (3), 1  $\mu$ M e 3  $\mu$ M de helenalina, em 24h de tratamento, quase suprimiram completamente a proliferação de células T CD4+ pelo acúmulo de inibidores de

kinase dependentes de ciclina p21, p27 e ciclina D2 e diminuição de ciclina B1 e ciclina A. Inibiu atividade dos fatores de transcrição NF- $\kappa$ B e NF-AT e induziu apoptose celular pela via mitocondrial dependente e independente de caspase. Além disso, helenalina reduziu a expressão de receptores da superfície celular como CD25, CD27, CD28 e CD120b e também suprimiu a expressão de IL-2 em cultura de células T CD4+ reestimuladas.

MACEDO *et al.* (14) relataram uma redução significativa do edema em patas de camundongos após a administração oral de *Arnica montana* homeopática quanto comparado ao grupo controle. SEELEY *et al.* (19) descreveram que pacientes que receberam *Arnica montana* Homeopática no pré-operatório exibiram menores áreas de equimose no período pós-operatório em cirurgia de face. TOTONCHI e GUYURON (22) num estudo *in vivo* comparando *Arnica* e corticosteroides em pacientes após rinoplastia com osteotomia, concluíram que ambos foram eficazes no tratamento de edema e equimose no período pós-operatório.

O princípio ativo da tintura de *Arnica montana* também apresentou resultados favoráveis como anticancerígeno. Os lactonas sequiterpenos helenalina, costunoloide e partenoloide associados ao anticancerígeno ATRA aumentaram o grau de diferenciação das células HL60, tempo e dose dependentes e também diminuíram o tamanho celular, densidade da cromatina e aumentaram a razão do citoplasma para o núcleo, além de inibir a atividade de união NF- $\kappa$ B ao DNA (7). A helenalina também apresenta atividade anticancerígena por meio da inibição da Telomerase (6).

Um dos questionamentos sobre o uso da *Arnica* na forma de tintura, seja por via oral ou tópica, é o efeito citotóxico. Alguns trabalhos não observaram este efeito (5, 8, 11, 12). A tintura não induziu hipersensibilidade por contato ou por via sistêmica e, ainda, diminuiu a hipersensibilidade por contato causada por 2,4,6-trinitroclorobenzeno (TNCB) *in vivo*. Também suprimiu a ativação de células dendríticas (DC) induzida por lipolissacarídeos (LPS) *in vitro* (11).

## Discussão

Vários autores concordaram que a dor orofacial é a principal queixa comum entre pacientes com DTM (2, 16, 17, 20). Destes autores, OKESON, (16), ASH *et al.* (2) a definiram como mais ou menos localizada e a consideraram causa de desconforto, agonia, aflição. SIQUEIRA JR. & DANTAS (21) afirmaram que injúrias aos tecidos provocam liberação de substâncias como BK, PG e histamina que são responsáveis pelo aumento da permeabilidade vascular e do fluxo sanguínea que caracteriza a inflamação aguda, concordaram também que estas substâncias têm papel importante na dor de origem inflamatória. OKESON (16), PALLA (17) associaram BK, PG e histamina às mialgias provenientes das desordens musculares mastigatórias causadas por traumas e sobrecarga oclusal. O edema é o último acontecimento de uma série de eventos, no entanto, em condições desfavoráveis pode se perpetuar causando compressão dos capilares venosos e isquemia localizada (17, 21). Estes autores ainda

afirmaram também que o edema prolongado libera BK e PG tornando-se um ciclo vicioso que pode manter-se por um longo período se não tratado apropriadamente. OKESON (16), ASH *et al.* (2), PALLA, (17) também concordaram que as distúrbios estão inter-relacionadas e o tratamento das distúrbios musculares é primeiramente sintomatológico utilizando-se de medicamento como os AINEs, relaxantes musculares, agentes ansiolíticos e placas oclusais. A *Arnica montana* foi indicada como anti-inflamatório e analgésico (23).

O papel da tintura *Arnica montana* e seu princípio ativo helenalina sobre a inflamação ainda está sob estudo, mas seu principal mecanismo de ação sobre as células inflamatórias, inibição da atividade de NF- $\kappa$ B, foi de comum acordo por vários autores (3, 4, 8, 9, 11, 12). Outro mecanismo de ação da *Arnica montana* descrito primeiramente por KLAAS *et al.* (8), confirmado por BERGES *et al.* (3), foi a inibição da união do NF-AT ao DNA *in vitro*.

BERGES *et al.* (3) também descreveram que 1 e 3  $\mu$ M de helenalina induziram morte por apoptose de células T CD4+, principalmente, por via mitocondrial. GERTSCH *et al.* (5) também relataram que helenalina induziu morte das células mononucleares de sangue periférico. Ademais, estes mesmos autores também relataram que 10  $\mu$ M de helenalina induziram morte por apoptose das células Jurkat T, com aumento da expressão de caspase 3 e caspase 8.

BERGES *et al.* (3) ainda demonstraram que a inibição do ciclo celular dos linfócitos pela helenalina ocorreu por meio do acúmulo de inibidores de quinases dependente de ciclina. GERTSCH *et al.* (5) descreveram que na presença de helenalina ocorreu diminuição da expressão do mRNA para Interleucina 2, Interleucina 6, receptores de GM-CSF, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  e INOS, com efeitos relacionados aos fatores de homeostasia celular como ciclina D1, bcl2,  $\beta$ -actina e GAPDH de células mononucleares de sangue periférico, indicando o baixo grau de especificidade de helenalina.

Helenalina também inibe a produção de citocina. Alguns autores analisaram ação do SL em cultura de células e concordaram que SL apresentou ação anti-inflamatória e correlacionaram esta ação a inibição da atividade do fator de transcrição nuclear (NF)- $\kappa$  celular que regula a produção de citocinas (5, 11). KLAAS *et al.* (8) concluíram que a tintura de *Arnica* suprimiu a produção de IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$  em baixa concentração. KOS *et al.* (9) descreveram que a supressão da expressão do gene da IL-8 por SLs foi mediado pela inibição de TNF- $\alpha$ . Os resultados de BERGES *et al.* (3) mostraram ainda que a helenalina reduziu a expressão de receptores da superfície celular e inibiu a expressão de IL-2 *in vitro*. Esses resultados sugerem os múltiplos mecanismos pelos quais a tintura de *Arnica montana* e helenalina modulam a resposta imunológica inflamatória.

Em relação à ação anticancerígena da *Arnica montana*, HUANG *et al.* (6) incubaram células leucêmicas derivadas das Jurkat T com helenalina e observaram inibição da telomerase tempo e dose dependentes, inibindo, assim, a ati-

vidade cancerígena das células Jurkat T *in vitro*. KIM *et al.* (7) analisaram o efeito anticancerígeno de quatro SL, das quais três (helenalina, costunoloide, partenoloide) apresentaram papel antiproliferativo de células cancerosas HL-60. As células HL-60 apresentaram um aumento no grau de diferenciação dose e tempo dependente associado a mudanças morfológicas, presença de múltiplos núcleos sugerindo o papel dos SLs como anticancerígeno por meio da indução de diferenciação celular.

## Conclusão

As distúrbios musculares geralmente estão inter-relacionadas a outras DTM e o seu tratamento deve ser primeiramente para aliviar a sintomatologia do paciente, ou seja, para reduzir dor, edema proveniente de inflamação. Alguns tratamentos foram sugeridos como a utilização de medicamentos anti-inflamatórios (AINEs), relaxantes musculares, agentes ansiolíticos, placa oclusais e o fitoterápico com ação anti-inflamatória *Arnica montana*. Vários ensaios clínicos e laboratoriais confirmaram sua ação na regulação de processo inflamatório por meio de mecanismos múltiplos. Ainda existem evidências de sua ação anticancerígena. Como *Arnica montana* apresentou-se multifuncional, ela teria outras funções no organismo? 

## Referências Bibliográficas

1. ANVISA, medicamentos fitoterápicos. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/fitoterapicos/definicao.htm>. Acesso em: 13/10/2010.
2. ASH, M., RAMFJORD, S. P., SCHMIDSEDER, J. Oclusão. 2. ed. São Paulo: Santos, 2001.
3. BERGES, C. *et al.* Helenalin suppresses essential immune function of activated CD4+ T cells by multiple mechanisms. *Molecular Immunology*. 2009; 46: 2892-901.
4. EKENÄS, C. *et al.* Screening for Anti-Inflammatory Activity of 12 Arnica (Asteraceae) Species Assessed by Inhibition of NF- $\kappa$ B and Release of Human Neutrophil Elastase. *Planta Med.* 2008; 74: 1789-94.
5. GERTSCH, J. *et al.* Influence of helenanolide-type sesquiterpene lactones on gene transcription profiles in Jurkat T cells and human peripheral blood cells: anti-inflammatory and cytotoxic effects. *Biochemical Pharmacology*. 2003; 66: 2141-53.
6. HUANG, P. *et al.* Potent inhibition of human telomerase by helenalin. *Cancer Letters*. 2005; 227: 169-74.
7. KIM, S. H., DANILENKO, M., KIM, T. S. Differential enhancement of leukaemia cell differentiation without elevation of intracellular calcium by plant-derived sesquiterpene lactone compounds. *British Journal of Pharmacology*. 2008; 155: 814-25.
8. KLAAS, C. A. *et al.* Studies on the Anti-Inflammatory Activity of Phytopharmaceuticals Prepared from Arnica Flowers. *Planta Med.* 2002; 68: 385-91.
9. KOS, O. *et al.* New Sesquiterpene Lactone from Arnica Tincture Prepared from Fresh Flowerheads of Arnica Montana. *Planta Med.* 2005; 71: 1044-52.
10. LACERDA, P. As Bases Terapêuticas de Homeopatia e Homotóxico-logia em Odontologia. Rio de Janeiro: Revinter, 1993.
11. LASS, C. *et al.* Anti-inflammatory and immune-regulatory mechanisms prevent contact hypersensitivity to Arnica montana L. *Experimental Dermatology*. 2008; 17: 849-57.
12. LYSS, G. *et al.* Helenalin, an Anti-Inflammatory Sesquiterpene Lactone from Arnica, Selectively Inhibits Transcription Factor NF- $\kappa$ B. *Biol Chem.* 1997; 378: 951-61.
13. LYSS, G. *et al.* The Anti-Inflammatory Sesquiterpene Lactone Helenalin Inhibits the Transcription Factor NF- $\kappa$ B by Directly Targeting p65. *J. Biol. Chem.* 1998; 273 (50): 33508-516.
14. MACEDO, S. B. *et al.* Antiinflammatory activity of Arnica Montana 6CH: Preclinical study in animals. *Homeopathy*. 2004; 93 (2): 84-7.
15. OKESON, J. P. Dores Bucofaciais de Bell. 5. ed. São Paulo: Quintas-sense, 1998.
16. OKESON, J. P. Tratamento das desordens temporomandibulares e oclusão. 4. ed. São Paulo: Artes Médicas, 2000.
17. PALLA, S. Mioartropatias do sistema mastigatório e dores orofaciais. São Paulo: Artes Médicas, 2004.
18. PROGRAMA fitoterápico farmácia viva no SUS-Betim, (2004). Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/arquivos/pdf>. Acesso em: 25/07/2009.
19. SEELY, B. M. *et al.* Effect of Homeopathic Arnica montana on Bruising in Face-lifts. *Arch Facial Plast. Surg.* 2006; 8: 54-9.
20. SIQUEIRA, T. T. DORES MUDAS. As conseqüências das dores orofaciais na saúde. Curitiba: Ed. Maio, 2004.
21. SIQUEIRA JR., J. F., DANTAS, C. J. S. Mecanismos Celulares e Moleculares da Inflamação. Rio de Janeiro: Medsi, 2000.
22. TONONCHI, A., GUYURON, B. A Randomized, Controlled comparison between Arnica and Steroids in the Management of Post-rhinoplasty Ecchymosis and Edema. *Plast end Reconstr. Surg.* 2007; 120 (1): 171-74.
23. ZELANTE, P. M., NARDY, R. O. Arnica e o Processo Inflamatório. São Paulo: Ed. Itapira, 2001.

Recebido em: 04/07/2011 / Aprovado em: 28/08/2011

Valquiria Quinelato

Rua Washington Luis, 61, Centro

Rio de Janeiro/RJ, Brasil – CEP: 20230-024

E-mail: valquiriaquinelato@yahoo.com.br