# A UTILIZAÇÃO DE TOXINA BOTULÍNICA TIPO A NA CONDUÇÃO DOS CASOS DE DTM MUSCULAR

# THE USE OF BOTULINUM TOXIN TYPE A IN THE MANAGEMENT OF MUSCULAR TMD CASES

RAISA FERNANDES **BERNARDES**<sup>1</sup>, LUIZ FELIPE GILSON DE OLIVEIRA **RANGEL**<sup>2</sup>, CARLA CRISTINA NEVES **BARBOSA**<sup>3</sup>, OSWALDO LUIZ CECILIO **BARBOSA**<sup>4\*</sup>

1. Acadêmica do curso de graduação de Odontologia da Universidade de Vassouras; 2. Professor da disciplina de Endodontia do curso de Odontologia da Universidade de Vassouras; 3. Professor da disciplina de Ortodontia e Odontopediatria do curso de Odontologia da Universidade de Vassouras; 4. Professor da disciplina de Implantodontia do curso de Odontologia da Universidade de Vassouras.

\* Rua Lúcio Mendonça 23/705, Centro - Barra do Piraí - RJ, Brasil. CEP: 27.123-050. oswaldolcbarbosa@hotmail.com

Recebido em 02/08/2022. Aceito para publicação em 18/09/2022

### **RESUMO**

O tratamento das disfunções temporomandibulares de origem miogênicas se dá através de métodos conservadores e/ou cirúrgicos. Entre as possibilidades de terapias conservadoras, encontramos a aplicação intramuscular de toxina botulínica. A Toxina Botulínica Tipo A corresponde a uma neurotoxina produzida pela bactéria Clostridium botulinum. Sua utilização na Odontologia foi regulamentada em 2014, visando fins estéticos ou funcionais. O objetivo desse trabalho é elucidar o funcionamento da Toxina Botulínica Tipo A como terapia conservadora nos casos de DTM muscular, especificamente em hipertrofia mastigatória, com ênfase nos músculos masseter e temporal. Este trabalho trata-se de uma revisão de literatura, utilizando-se os descritores: Toxina Botulínica Tipo A, Músculos Mastigatórios, Clostridium botulinum e Hipertrofia. Foram considerados elegíveis 15 artigos científicos publicados entre os anos de 2003 e 2021, em bases de dados nacionais e internacionais. Pode-se constatar que a Toxina Botulínica Tipo A é um ótimo tratamento das disfunções temporomandibulares, onde benefícios terapêuticos e estéticos puderam ser observados.

**PALAVRAS-CHAVE:** Hipertofia; Músculos Mastigatórios; Toxina Botulínica Tipo A; *Clostridium botulinum*.

#### **ABSTRACT**

The treatment of temporomandibular disorders of myogenic origin occurs through conservative and/or surgical methods. Among the possibilities of conservative therapies, we find the intramuscular application of botulinum toxin. Botulinum Toxin Type A is a neurotoxin produced by the bacterium Clostridium botulinum. Its use in Dentistry was regulated in 2014, for aesthetic or functional purposes. The objective of this work is to elucidate the functioning of Botulinum Toxin Type A as a conservative therapy in cases of muscular TMD, more specifically in masticatory muscle hypertrophy, with emphasis on the masseter and temporal muscles. This work is a literature review, using the descriptors: Botulinum Toxin Type A, Masticatory Muscles, Clostridium botulinum and Hypertrophy. Fourteen scientific articles published between 2003 and 2021 in national and international databases were

considered eligible. Botulinum Toxin Type A is a great ally in the treatment of temporomandibular disorders, where therapeutic and aesthetic benefits could be observed.

**KEYWORDS:** Hypertrophy; Chewing Muscles; Botulinum Toxin Type A; *Clostridium botulinum*.

# 1. INTRODUÇÃO

A disfunção temporomandibular corresponde a um grupo de alterações craniofaciais, que podem ser de origem artrogênicas, miogênicas e mistas<sup>1-3</sup>.

Os músculos masseter, temporal, pterigóideo medial, pterigóideo lateral e digástrico são considerados músculos mastigatórios. Disfunções mastigatórias podem levar ao desenvolvimento de uma hipertrofia nesses músculos, se apresentando como um aumento excessivo no volume muscular. Essa hipertrofia é considerada benigna e possui etiologia desconhecida, porém é geralmente associada a fatores secundários<sup>4-9</sup>.

A hipertrofia dos músculos mastigatórios pode acometer um ou mais músculos mastigatórios simultaneamente. Pode ser considerada congênita ou adquirida. E pode se apresentar unilateralmente ou bilateralmente<sup>4-9</sup>.

Geralmente o diagnóstico de hipertrofia dos músculos mastigatórios é obtido através de exame clínico, porém exames complementares como radiografias convencionais, ultrassonografias, tomografias computadorizadas, ressonância magnética, exames anatomopatológicos e reconstruções em 3D possibilitam um diagnóstico mais preciso<sup>4-9</sup>.

Em caso de dor miofascial ou em caso de desconforto estético, há a possibilidade de intervenções cirúrgicas ou não cirúrgicas. O tratamento recomendado para os casos de hipertrofia muscular mastigatória se dá através de intervenções cirúrgicas ou através de terapias conservadoras. As terapias cirúrgicas são realizadas de diferentes formas de acordo com o músculo afetado. Entre as possibilidades de terapias conservadoras, encontramos a aplicação

intramuscular de toxina botulínica<sup>1,3-11</sup>.

A Toxina Botulínica Tipo A corresponde a uma neurotoxina produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*. A *Clostridium botulinum* é uma bactéria anaeróbia, gram-positiva, que em condições apropriadas à sua reprodução, cresce e produz sete sorotipos diferentes de toxina. Dentre esses, o sorotipo A é o mais utilizado na Odontologia. Como mecanismo de ação, a toxina se liga aos terminais nervosos colinérgicos pré-sinápticos, inibindo a liberação de acetilcolina na fenda sináptica e consequentemente levando a diminuição da hiperatividade involuntária do músculo e subsequente atrofia do músculo <sup>1-10,12-14</sup>.

Sua utilização na Odontologia foi regulamentada em 2014, visando fins estéticos ou funcionais. Porém, a utilização de TBA (Toxina Botulínica Tipo A) não deve ser a terapia de primeira escolha nos tratamentos de hipertrofia dos músculos mastigatórios. Porém, quando utilizada, alguns critérios devem ser obedecidos, como a forma de aplicação, a quantidade de toxina botulínica a ser utilizada e os locais indicados para aplicação, fazendo-se necessário uma avaliação isolada de cada paciente para definir o procedimento mais adequado. A utilização da Toxina Botulínica Tipo A raramente apresenta efeitos adversos, e sua utilização possui algumas contraindicações<sup>1-14</sup>.

O objetivo desse trabalho é elucidar o funcionamento da Toxina Botulínica Tipo A como terapia conservadora nos casos de hipertrofia muscular mastigatória, com ênfase nos músculos masseter e temporal.

# 2. MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho trata-se de uma revisão de literatura baseada em uma busca eletrônica em bases de dados como Scielo, PubMed, e Google Acadêmico, na língua portuguesa e inglesa. Os descritores utilizados que permitiram acesso aos materiais aqui utilizados foram: Toxina Botulínica Tipo A, Músculos Mastigatórios, *Clostridium botulinum* e Hipertrofia.

Os critérios de inclusão foram artigos científicos publicados entre os anos de 2003 e 2021, sendo considerados elegíveis 15 artigos científicos, dentre eles revisões de literatura, casos clínicos, estudos randomizados que estavam dentro do tema abordado na pesquisa e que foram elucidativos sobre o tema. O critério de exclusão foi artigos científicos com publicações anteriores a 2003.

### 3. DESENVOLVIMENTO

A articulação temporomandibular corresponde a região onde a mandíbula se une ao crânio, sendo considerada uma das articulações mais complexas do corpo. A partir do momento que esse equilíbrio for prejudicado, há a possibilidade de desenvolvimento de disfunções temporomandibulares<sup>1-3</sup>.

A disfunção temporomandibular, também conhecida como DTM, corresponde a um grupo de alterações craniofaciais, que podem ser artrogênicas, miogênicas ou mistas<sup>1-4</sup>. É considerada a maior causa

de dor não dental da região orofacial; tendo origem multifatorial, e envolvendo causas psicocomportamentais, oclusais e neuromusculares, necessitando de terapia multidisciplinar<sup>1-3,5-7,11-13</sup>.

As DTM's mais frequentes são as de dores musculares, juntamente com dores miofasciais e eventualmente associada com a função da mandíbula alterada. Além disso, apresenta sintomas clínicos diversos, como cefaleia, zumbido nos ouvidos e dor dental<sup>1-3,8-11,13</sup>.

A realização de um diagnóstico preciso se dá através de uma anamnese minuciosa, análise dos fatores predisponentes, iniciadores perpetuantes e exame clínico<sup>1-3</sup>.

Em 1880, Legg descreveu pela primeira vez um caso de disfunção temporomandibular que se apresentava clinicamente como hipertrofia dos músculos mastigatórios, onde um paciente de 10 anos apresentou esta hipertrofia com envolvimento dos músculos masseter e temporal. Essa condição clínica recebeu o nome de hipertrofia benigna dos músculos mastigatórios<sup>5-9,11</sup>.

A hipertrofia benigna dos músculos mastigatórios possui etiologia desconhecida, mas geralmente está associada a hábitos parafuncionais, como bruxismo e apertamento, má oclusão, distúrbios da ATM, retrognatia mandibular, problemas emocionais e disfunções neurológicas. Possui caráter congênito ou adquirido, sendo a forma adquirida a mais frequente. É possível observar maior incidência em pacientes entre 20 e 30 anos, não sendo em idosos devido à ausência de dentes, inibindo assim as atividades parafuncionais. Pode apresentar-se unilateralmente ou bilateralmente. Quando bilateral, ela pode se apresentar simétrica ou assimétrica<sup>5-8</sup>.

Estudos apontam uma maior prevalência em mulheres jovens, o que sugere uma associação com algum componente hormonal. Essa patogenia pode acometer um ou mais músculos mastigatórios simultaneamente, geralmente o masseter e o temporal, e ocasionalmente, pode envolver o músculo pterigoideo medial<sup>5-8</sup>.

A maior queixa observada nos pacientes com hipertrofia dos músculos mastigatórios está relacionada a estética, devido a alterações causadas no contorno e consequentemente causando psicossociais. Geralmente, ela se apresenta de forma assintomática, embora dor e limitação funcional estejam presentes em alguns casos. O diagnóstico é geralmente obtido através do exame clínico e da história clínica do paciente, porém complementares, como radiografias convencionais, ultrassonografias, tomografias computadorizadas, ressonância magnética, exames anatomopatológicos e reconstruções em 3D possibilitem uma análise da espessura óssea ou muscular, permitindo assim um diagnóstico mais preciso. Além disso, os exames complementares são fundamentais quando se visa um diagnóstico diferencial com outras patologias, como mixoma muscular, adenina, lipoma, hemangioma, síndrome do couro cabeludo granulomatoso, couro cabeludo lipoedematoso, processos infecciosos, miosite ossificante, trismo, fibroma, leucemia, rabdomiosarcoma, e distrofia muscular<sup>5,7-9</sup>.

Em caso de dor miofascial ou de desconforto estético, há a possibilidade de intervenção visando solucionar a queixa do paciente. O tratamento recomendado para essa condição clínica se dá através de intervenções cirúrgicas ou não cirúrgicas, sendo essa segunda também chamada de conservadora<sup>1,3-9</sup>.

As alternativas de intervenções cirúrgicas no músculo masseter geralmente se dá de três formas: a primeira ocorre a partir da remoção da porção medial ou profunda do músculo masseter, podendo estar associada a remoção de tecido ósseo adjacente, de forma intra ou extrabucal; a segunda se dá através da remoção do ângulo da mandíbula, sem ressecamento muscular e por acesso intrabucal; e a terceira alternativa sucede o seccionamento do nervo massetérico, causando atrofia do músculo. No caso de hipertrofia do músculo temporal, o tratamento cirúrgico acontece de duas formas: a primeira ocorre através da ressecção fracionada do músculo, próximo a linha temporal inferior, através de acesso coronal ou hemicoronal; a segunda alternativa decorre através de ressecção da parte superficial, com uso de cânula de aspiração – procedimento chamado miosucção<sup>5</sup>.

Os tratamentos convencionais para disfunções temporomandibulares musculares de primeira escolha consistem em orientações clínicas, repouso, tratamento psicológico, uso de fármacos como antidepressivos tricíclicos, benzodiazepínicos, L dopa ou Levodopa, termoterapia, agulhamento a seco nos pontos gatilho, uso de placas interoclusais, relaxantes musculares, fisioterapia e outras medidas menos invasivas. Mesmo essas terapias apresentando resultados bastante significativos e positivos, em alguns casos esses tratamentos convencionais não solucionam totalmente ou apenas amenizam a curto prazo os sinais e sintomas da patologia do paciente, abrindo assim a possibilidade de tratamento com a Toxina Botulínica Tipo A. Porém, o tratamento com a TBA não possui caráter definitivo, necessitando que o paciente retorne ao profissional em um determinado tempo para reaplicação<sup>1,3-7,9</sup>.

A Toxina Botulínica é uma neurotoxina causadora de uma doença neuroparalítica conhecida como Botulismo. Essa neurotoxina é produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*. A *Clostridium botulinum* é uma bactéria anaeróbia, gram-positiva, que em condições propícias a sua reprodução, cresce e produz sete sorotipos diferentes de toxinas, denominadas A, B, C, D, E, F e G. Dentre esses sorotipos, o sorotipo A é o mais utilizado na Odontologia devido às suas propriedades terapêuticas<sup>1-14</sup>.

Descoberta por Justinus Kerner em 1822, teve sua utilização na Odontologia oficialmente regulamentada para aplicações clínicas pela resolução n.145 em março de 2014. Estudos realizados mostraram a eficácia de sua utilização para fins estéticos e funcionais, e permitiram analisar as vantagens e desvantagens em

sua aplicação, podendo observar êxito no tratamento dos pacientes submetidos a essa terapia. Vale lembrar que a utilização de TBA não deve ser a terapia de primeira escolha nos tratamentos de hipertrofia dos músculos mastigatórios por não apresentar resolução completa, porém apresenta uma melhora considerável dos sintomas devido ao efeito terapêutico prolongado quando comparado a outros fármacos <sup>3,7,11</sup>.

Há algumas recomendações quanto a aplicação da toxina botulínica nos músculos afetados pela hipertrofia, mas faz-se necessário uma avaliação do caso isolado visando um planejamento de tratamento adequado <sup>12</sup>. Entre essas recomendações, tem-se: o pó deve ser dissolvido em solução fisiológica a 0,9% e a solução reconstituída, ou seja, dissolvida, tem validade de 24h mantida em geladeira entre 2 a 8°C. A aplicação deve ser realizada com agulha de insulina; e para anestesiar o local recomenda-se gelo ou pomadas anestésicas.

A região muscular do masseter pode ser dividida em 6 partes, sendo 3 partes na metade superior e 3 partes na metade inferior. A aplicação da toxina botulínica se dá na metade inferior da região do masseter, podendo ser difundida em uma área de 3cm em volta do local de punção. A região de escolha para aplicação será a região de maior volume e sensibilidade à palpação com o paciente em situação de apertamento dentário. Não é viável a aplicação no terço superior do músculo, devido à possíveis danos à glândula parótida e ductos. Sugere-se a aplicação de 25 a 30 unidades de toxina botulínica, devendo ser aplicado bilateralmente, ou seja, somando o total de 50 a 60 unidades.

No músculo temporal a aplicação deve ser realizada em 4 pontos, sendo 3 diagonalmente no longo eixo do músculo e um ponto atrás da apófise zigomática do osso frontal, estando equidistantes por 2cm. Sugere-se a aplicação de 20 unidades de toxina botulínica. No caso de aplicação bilateral, somando o total de 40 unidades de toxina botulínica com envolvimento do músculo masseter e músculo temporal simultaneamente, preconiza-se a aplicação de 90 a 100 unidades. Os frascos de toxina são vendidos com 100 unidades 11.13-14.

Apesar de pouco comum, a utilização de toxina botulínica pode apresentar efeitos adversos, entre eles: náusea, cansaço, eritema, equimose, hiperestesia de curta duração, dor muscular, mudanças na força de oclusão, distúrbios na fala, assimetria facial e ausência de controle salivar. Além disso, sua utilização possui algumas contraindicações, como: pacientes com histórico de hipersensibilidade à droga, gestantes, mulheres que estejam amamentando, pacientes com alterações musculares, pacientes com alterações neuromusculares (miastenia e síndrome de Eaton Lambert), coagulopatias, pacientes com inflamação no local, uso contínuo de aminoglicosídeos, quinina e bloqueadores de canal de sódio<sup>2,4-5,8-9,11-14</sup>.

## 4. DISCUSSÃO

Métodos cirúrgicos utilizados para o tratamento de

hipertrofia dos músculos mastigatórios são considerados bastante efetivos, porém apresentam algumas desvantagens em relação aos métodos mais conservadores. Há a possibilidade de acesso cirúrgico intraoral ou extraoral, cada um deles com suas vantagens e desvantagens. O acesso extraoral proporciona uma visualização do campo cirúrgico muito maior, facilitando o trabalho do cirurgião, porém pode ocorrer danos no ramo mandibular do nervo facial, além do prejuízo estético que pode causar ao paciente em casos de cicatrizes hipertróficas e queloides. O acesso cirúrgico intraoral possui como desvantagem o fato de apresentar maiores chances de infecção e o fato de permitir uma menor visualização do campo cirúrgico, mas em contrapartida, não causa danos estéticos consideráveis ao paciente<sup>5,9</sup>.

Os avanços tecnológicos possibilitaram o desenvolvimento de materiais cirúrgicos e técnicas operatórias que facilitam o acesso intraoral. Contradizendo o pensamento de muitos cirurgiões que optam por realizar a técnica que possui maior domínio, o ideal é priorizar a técnica intraoral visando não trazer consequências estéticas ao paciente, o que pode acarretar danos psicossociais <sup>9</sup>. Vale ressaltar que toda cirurgia apresenta riscos significativos, independente da técnica ser intraoral ou extraoral. Entre essas desvantagens podemos citar o risco de hemorragia pósoperatória, edema, infecção, riscos da anestesia geral, assimetria facial e trismo<sup>5,9,11</sup>.

A utilização de TBA para o tratamento de hipertrofia muscular mastigatória têm permitido resultados bastante positivos, sendo menos invasiva e não apresentando riscos consideráveis como os riscos que uma intervenção cirúrgica proporciona. É possível observar uma melhora na qualidade de vida do paciente submetido a tratamento com toxina botulínica, não sendo necessário o uso contínuo de outros medicamentos ou reduzindo consideravelmente o uso dos mesmos<sup>5,7,14</sup>.

Existem dois tipos de falhas de terapia com toxina botulínica observadas no paciente. Uma chamada de primária e outra chamada de secundária. A primária consiste no aparecimento de efeitos adversos após a primeira aplicação, geralmente relacionados a insensibilidade a toxina botulínica, diminuição da sensibilidade, problemas de dosagem ou aplicação inadequada, e presença de anticorpos contra a toxina botulínica. A secundária consiste no aparecimento de efeitos adversos após a segunda aplicação, sendo na maioria das vezes relacionado a presença de anticorpos contra a toxina botulínica<sup>5,13-15</sup>.

Estudos associaram a infiltração da toxina botulínica à possíveis danos a glândula parótida e ductos, porém constatou-se casos em que o tratamento de hipertrofia do músculo masseter com TBA não ocasionou danos significativos ao funcionamento dessas estruturas<sup>5</sup>. Apesar das indicações de dose de 100 unidades por sessão, estudos possibilitam visualizar melhorias nos sinais e sintomas com aplicação de doses menores, são consideradas

suficientes para causar paresia e podendo visualizar os efeitos clínicos entre 2 a 8 semanas da aplicação<sup>15</sup>.

Relata-se que os efeitos causados pela terapia com TBA cessam entre 3 a 18 meses devido da geminação de novos brotos axônios e uniões neuromusculares, porém um estudo realizado em 2005 descartou ser esse o motivo pelo qual a toxina botulínica perde seu efeito<sup>5</sup>.

# 5. CONCLUSÃO

A utilização da Toxina Botulínica Tipo A como alternativa de tratamento nos casos de DTM muscular, possibilitou uma correção dessa patologia através de um método não invasivo. Pode-se constatar que sua utilização é um ótimo aliado no tratamento das disfunções temporomandibulares, especificamente em casos de hipertrofia dos músculos mastigatórios, onde benefícios terapêuticos e estéticos puderam ser observados através de sua aplicação nos músculos masseter e temporal.

Quando comparada à técnica cirúrgica, a técnica não invasiva apresenta como vantagem sua abordagem não traumática, poucos efeitos colaterais, custobenefício vantajoso, evita ou posterga uma indicação cirúrgica, é um método previsível e reversível. Porém, dose e frequência devem ser respeitadas. Além disso, torna-se necessária a realização de pesquisas e estudos a fim de buscar elucidar a relação entre dose/efeito e dose/duração.

# 6. REFERÊNCIAS

- [1] Chechetto ALL, Oliveira RCG, Costa JV, et al. Avaliação dos benefícios do tratamento da dor orofacial causada pela hipertrofia dos músculos masseter e temporal com o uso da toxina botulínica. Revista UNINGÁ Review. 2015; 24(3):11-14.
- [2] Bispo LB. A toxina botulínica como alternativa do arsenal terapêutico na odontologia. Univ Cid São Paulo. 2019; 31(1):74-87.
- [3] Francisco SFG, Nascimento TB. A utilização da Toxina Botulínica Tipo A no tratamento das disfunções temporomandibulares musculares: revisão de literatura. Brazilian Journal of Health Review. 2019; 2(6):5654-5666.
- [4] Castro WH, Gomez RS, Oliveira JS, *et al.* Botulinum Toxin Type A in the management of masseter muscle hypertrophy. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. 2005; 63(1):20-24.
- [5] Júnior AJAP, Carvalho PAG, Pereira FL. Tratamento da hipertrofia muscular mastigatória com Toxina Botulínica Tipo A. HU Revista. 2009; 35(4): 315-319.
- [6] Rocha AAA, Melro JIOF, Rosa JMCS, et al. Tratamento de Hipertrofia Muscular do Temporal com toxina botulínica: relato de caso clínico. Research Society and Development .2020; 9(11): e683911101182.
- [7] Santos MES, Santos TA, Nascimento F, et al. Toxina botulínica para hipertrofia do masseter. Research Society and Development. 2021; 10(13): e580101321412.
- [8] Davantel HT, Oliveira RCG, Costa JV, et al. Tratamento de assimetria facial causada por hipertrofia do músculo masseter com o uso da Toxina Botulínica

- Tipo A relato de caso clínico. Revista UNINGÁ Review. 2016; 25(2):41-43.
- [9] Simão NR, Borba AM, Silva ALF, et al. Hipertrofia benigna do músculo masseter – relato de caso. Revista daq Associação Paulista de Cirurgiões-Dentistas. 2014; 68(4):351-355.
- [10] Costa ET, Nascimento LAO, Fernandes KJM. Toxina Botulínica no tratamento de disfunção temporomandibular miofascial: revisão de literatura. Revista da Academia Brasileira de Odontologia. 2018; 27(1):96-102.
- [11] Galvão CS, Nóbrega MRS, Almeida EO. Uso da toxina botulínica tipo a para controle da dor facial em paciente com disfunção temporomandibular: relato de caso. Research, Society and Development. 2020; 9(12): e16891210949.
- [12] Naked S, Vieira EO, Ramos LNN, et al. Toxina Botulínica Tipo A na disfunção temporomandibular. Revista Fluminense de Odontologia. 2017; 47(1): 1-10. DOI http://dx.doi.org/ 10.22409/ijosd.v1i47.347.
- [13] Santos LO, Barbosa OLC, Costa DN, et al. O uso da toxina botulínica como tratamento paliativo na dor miofascial. Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR. 2016; 16(1):60-65.
- [14] Amantéa DV, Novaes AP, Campolongo GD, Barros TP. A Utilização da Toxina Botulínica Tipo A na Dor e Disfunção Temporomandibular. Jornal Brasileiro de Oclusão, ATM e Dor Orofacial. 2003; 2(10):170-173.
- [15] Cerqueira TRS, Barbosa CCN, Barbosa OLC, Christovam IFO. Nível de Informação dos Profissionais Formados sobre o uso da Toxina Botulínica no Tratamento da Disfunção Temporomandibular. Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research BJSCR. 2022; 32(2):17-21.