

**UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO**

MAGALI DALL' ANTONIA

**QUAL A MELHOR DOSE DE TOXINA BOTULÍNICA TIPO A PARA O
CONTROLE DA DOR OROFACIAL EM PACIENTES COM DISFUNÇÃO
TEMPOROMANDIBULAR MUSCULAR? REVISÃO SISTEMÁTICA COM
META-ANÁLISE**

São Paulo, SP 2019

MAGALI DALL'ANTONIA

UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO

**QUAL A MELHOR DOSE DE TOXINA BOTULÍNICA TIPO A PARA O
CONTROLE DA DOR OROFACIAL EM PACIENTES COM DISFUNÇÃO
TEMPOROMANDIBULAR MUSCULAR? REVISÃO SISTEMÁTICA COM
META-ANÁLISE**

*Dissertação ao Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Reabilitação da Universidade Nove de
Julho como requisito para obtenção do grau de Mestre
em Ciências da Reabilitação.*

Orientação: *Prof^a Dr^a Daniela Aparecida Biasotto-
Gonzalez*

Co-orientação: *Prof. Dr. Fabiano Politti*

São Paulo

2019

FICHA CATALOGRÁFICA

Magali, Dall'Antonia.

Qual a melhor dose de toxina botulínica tipo a para o controle da dor orofacial em pacientes com disfunção temporomandibular muscular? Revisão sistemática com meta-análise. / Magali Dall'Antonia. 2019.

53 f.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Nove de Julho - UNINOVE, São Paulo, 2019.

Orientador (a): Prof^a. Dr^a. Daniela Aparecida Biasotto Gonzalez.

1. Disfunção temporomandibular. 2. Toxina botulínica A. 3. Ensaio clínico controlado. 4. Dor facial músculo.

I. Gonzalez, Daniela Aparecida Biasotto. II. Título.

CDU 615.8

São Paulo, 10 de dezembro de 2019.

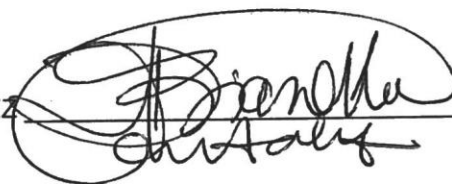
São Paulo, 10 de dezembro de 2019.

TERMO DE APROVAÇÃO

Aluno(a): Magali Dall Antonia

Título da Dissertação: “Qual a Melhor Dose de Toxina Botulínica Tipo A para o Controle da Dor Orofacial em Pacientes com Disfunção Temporomandibular Muscular? Revisão Sistemática e Metanálise”.

Presidente: PROFA. DRA. DANIELA APARECIDA BIASOTTO GONZALEZ



Membro: PROF. DR. JOÃO PAULO TANGANELI



Membro: PROFA. DRA. ANDREA LUSVARGHI WITZEL



DEDICATÓRIA

A Deus, por prover forças e iluminar os meus caminhos durante estes anos, e me conduzindo até a realização dos sonhos.

Aos meus pais, Rolandi Plinio Dall'Antonia e Iris Frignani Dall'Antonia, por todo o sacrifício realizado durante suas vidas para que os meus sonhos fossem concretizados. Graças ao entusiasmo e incentivo de vocês me tornei a profissional que hoje sou. Obrigada pelos valores transmitidos e todo amor de pais dedicados e amados. Este momento ofereço à vocês.

Aos meus irmãos, Marise Dall'Antonia ,Marilde Dall'Antonia e Rolandi Plinio Dall'Antonia, pelo apoio e carinho. Esta conquista dedico a vocês.

Sou resultado de vocês, meus amores. Obrigada por fazerem parte da minha vida.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Nove de Julho, representada pelo Reitor Prof. Eduardo Estorópoli, pelas oportunidades. Agradeço ao programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação e ao diretor João Carlos Ferrari, nosso diretor do programa em Ciências da Reabilitação.

Agradeço ao PROSUP-CAPES pelo incentivo à bolsa de mestrado.

Aos professores e funcionários do programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação por todos os ensinamentos que contribuíram, direta ou indiretamente, para meu crescimento pessoal e científico.

Às boas amizades que aqui estabeleci e que serão levadas comigo para a vida.

À minha orientadora, Profa. Dra. Daniela Aparecida Biasotto Gonzalez, pelo meu aceite no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação na Universidade Nove de Julho - UNINOVE. Agradeço pela orientação de uma verdadeira mestre e o apoio dedicado durante este tempo em que estivemos juntas.

*Há homens que lutam um dia, e são bons;
Há outros que lutam um ano, e são melhores;
Há aqueles que lutam muitos anos, e são muito bons;
Porém há os que lutam toda a vida
Estes são os imprescindíveis."*

(Bertold Brecht)

PREFÁCIO

Esta defesa de Dissertação de Mestrado apresenta uma Revisão Sistemática sobre a aplicação de Toxina Botulínica nos músculos da mastigação em indivíduos com disfunção temporomandibular (DTM). A Universidade Nove de Julho possui regras específicas para a elaboração da defesa da dissertação que, para melhor entendimento da banca, será explicada neste prefácio. De acordo com as normas, o aluno deve dividir a defesa da dissertação em 5 capítulos: 1. Contextualização. 2. Métodos. 3. Resultados. 4. Considerações Finais e 5. Referências Bibliográficas e Anexos.

O primeiro capítulo é apresentado um panorama geral da literatura a respeito do assunto em estudo. Nesta pesquisa, o tema versa sobre a injeção de toxina botulínica nos músculos da mastigação em pacientes portadores de disfunção temporomandibular muscular, que se apresentaram refratários a tratamentos conservadores anteriores, no sentido de encontrar uma dose “ideal” para o controle da dor. Ao final desse capítulo, são apresentados a justificativa e os objetivos deste estudo.

O segundo capítulo apresenta os métodos utilizados na pesquisa nas bases de dados; o terceiro, os resultados da pesquisa, os quais são apresentados em forma de artigos; e, no quarto capítulo, as considerações finais de todo trabalho desenvolvido. Já o último capítulo apresenta as referências utilizadas no corpo da dissertação e os anexos, seguindo, dessa forma, as normas estabelecidas pela Universidade.

RESUMO

A Disfunção Temporomandibular (DTM) acomete uma parcela considerável da população e compreende um grupo de condições de dor crônica que afeta a articulação temporomandibular (ATM), os músculos da mastigação e estruturas associadas, sendo que o sintoma mais comumente relatado é a dor nos músculos da mastigação. De patogênese complexa e etiologia multifatorial, apresenta sintomas flutuantes e autolimitados que demandam do uso de terapias sintomáticas para reduzir os impactos biopsicossociais. O uso de injeções de toxina botulínica tipo A (BTX A) nos músculos da mastigação difundiu-se na odontologia para o controle das dores orofaciais, porém, não há consenso nas doses, assim como não há consenso nos locais de aplicação e, também, na efetividade no controle da dor após aplicações. Diante dessas observações, a pergunta dessa revisão é se há uma dose ideal, bem como o melhor local de aplicação para o controle da dor miofascial. A pesquisa foi realizada por meio de revisão sistemática de acordo com as diretrizes de Itens Preferenciais de Relatórios de Revisões Sistemáticas e Meta-Análises (PRISMA), tendo por fontes ensaios clínicos randomizados que compararam a dor após aplicações de BTX A, locais das aplicações e doses utilizadas que foram comparadas com intervenções ativas diversas, inclusive solução salina placebo. Os ensaios clínicos foram produzidos até 2019, apresentam-se escritos em inglês, português ou espanhol e foram coletados nas bases de dados MEDLINE , BVS , EMBASE , PEDro , SciELO , LILACS E CENTRAL, avaliados segundo as escalas JADAD e Cochrane. Os resultados desta revisão sistemática indicam que, com relação ao desfecho dor, pacientes tratados com BTX A apresentam redução progressiva nos valores da Escala Visual Analógica (EVA). Quanto ao desfecho dose, 50 unidades (U) foi a mais utilizada para o músculo masseter dentro dos resultados encontrados, e 25 U para o músculo temporal. Para o desfecho amplitude de movimento mandibular, houve controvérsias nos resultados sobre a alteração. Os locais considerados de melhor aplicação foram as regiões mais dolorosas à palpação e de maior volume muscular durante a contração.

Palavras-Chave: Disfunção Temporomandibular, Toxina Botulínica A, Ensaio Clínico Controlado, Dor facial, Músculo.

ABSTRACT

Temporomandibular Dysfunction (TMD) affects a considerable portion of the population and comprises a group of chronic pain conditions that affect the temporomandibular joint (TMJ), masticatory muscles and associated structures, and the most common symptom is pain in the masticatory muscles. Of complex pathogenesis and multifactorial etiology, presents fluctuating and self-limited symptoms that require the use of symptomatic therapies to reduce biopsychosocial impacts. The injections of botulinum toxin type A (BTX A) in the masticatory muscles has widespread use in dentistry to control orofacial pain, however, there is no consensus on the doses, as well as on the sites and also on effectiveness in pain control after applications. In view of these observations, the question of this review is whether there is an ideal dose, as well as the best application site for the control of myofascial pain in individuals with temporomandibular disorder (TMD)? A systematic review was performed following the Preferred Items guidelines of Systematic Reviews and Meta-Analysis Reports (PRISMA), using randomized clinical trials that compared pain after BTX A applications, sites and doses used that were compared with diverse active interventions, including saline placebo. Clinical trials were produced until 2019, presented in English, Portuguese or Spanish and were collected in the MEDLINE, VHL, EMBASE, PEDro, SciELO databases, LILACS AND CENTRAL, evaluated according to the JADAD and Cochrane. The results of this systematic review indicate that, with regard to the pain outcome, patients treated with BTX A show a progressive reduction in the values of the Visual Analog Scale (VAS). As for the dose outcome, 50 units (U) were the most used for the masseter muscle within the results found, and 25 U for the temporal muscle. For the outcome range of mandibular movement, there were controversies in the results about the alteration. The places considered to have the best application were the most painful regions on palpation and the largest muscle volume during contraction.

Keywords: Temporomandibular Dysfunction, Botulinum Toxin A, Controlled Clinical Trial, Facial Pain, Muscle.

Sumário

LISTA DE ABREVIATURAS.....	12
1.INTRODUÇÃO.....	13
2.JUSTIFICATIVA.....	16
3.OBJETIVOS.....	16
4.METODOLOGIA.....	17
4.1DESENHO DO ESTUDO.....	17
4.2.estratégia de busca.....	17
4.3.SELEÇÃO DOS ESTUDOS.....	18
4.3.1.TESTE DE SELEÇÃO DOS INDIVÍDUOS.....	18
4.3.2.AVALIAÇÃO DA QUALIDADE.....	19
4.4.MEDIDAS DE DESFECHO.....	19
5.RESULTADOS.....	20
6.CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	45
7.REFERENCIAS.....	45
7.1. ANEXO I: STROBE.....	50
7.2.ANEXO III: ESCALA JADAD.....	51
7.3.ANEXO IV: PRISMA CHECK LIST.....	52
7.4.ANEXO V: TERMOS MeSH.....	53

LISTA DE ABREVIATURAS

Ach: Acetilcolina

ADM: Amplitude de Movimento

BTX A: Toxina Botulínica tipo A

BKN: Bradicinina

Cm: Centímetros

DTM: Disfunção Temporomandibular

ECR: Estudo Clínico Randomizado

EVA: Escala Visual Analógica

MeSH: *Medical Subject Headings of the National Library of Medicine*

PEDro: Physiotherapy Evidence Database

PGM: Ponto Gatilho Miofascial

PRISMA: Itens Preferenciais de Relatórios de Revisões Sistemáticas e Meta-Análises

PROSPERO: *International Prospective Register of Systematic Reviews*

RDC/TMD: Critério Diagnóstico para Pesquisa das Desordens Temporomandibulares

STROBE: *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*

U: Unidades

INTRODUÇÃO

A Toxina botulínica tipo A (BTX A) é uma potente neurotoxina produzida pela bactéria anaeróbica *Clostridium Botulinum* e possui oito serotipos (A, B, C α , C β , D, E, F e G) que produzem sete neurotoxinas sorologicamente distintas. Os diferentes serotipos são estruturais e funcionalmente similares, entretanto diferenças específicas nos sítios de ligação dos receptores neuronais, sítios enzimáticos intracelulares e sensibilidades de espécies sugerem que cada serotipo tem sua entidade farmacológica única [1,2]. A BTX A tem sido utilizada em diversos distúrbios de movimento bem como nas espasticidades e, atualmente, no controle da dor miofascial [3,4].

Cabe ressaltar que o princípio ativo da BTX A provoca uma paralisia muscular flácida em decorrência do bloqueio da liberação de acetilcolina (ACh) na junção neuromuscular nas primeiras 6 horas após a aplicação. Os efeitos clínicos iniciais são observados de 24 a 72 horas, e a recuperação funcional da junção neuromuscular ocorre por volta de 90 dias após a aplicação podendo, em alguns casos, permanecer por até 6 meses [5].

A literatura aponta que, em estudos de modelo de dor, há um alívio da dor antes que o efeito neuromuscular da BTX A se estabeleça; já nos estudos experimentais foi demonstrado uma redução na liberação de neuropeptídeos e neurotransmissores envolvidos no processo de dor [2, 5 - 8].

Existem hipóteses para explicar os efeitos fisiológicos centrais observados após aplicação da BTX A. Esses efeitos são caracterizados como indireto e simultâneo nos circuitos espinhal e cortical além da junção neuromuscular extrafusal [4, 5]. Há evidências de mudanças plásticas na transmissão neuromuscular após o bloqueio com a BTX A. A primeira delas é referente ao motoneurônio que apresenta modificações estruturais em seu padrão de disparo com uma taxa de descarga baixa, bem como com a diminuição do número de vesículas claras nos terminais dos motoneurônios, sendo um indicativo de comprometimento na neuroexocitose. A outra mudança é a do tipo de fibra

muscular resultante de dose dependente [4, 6]. No músculo injetado, o *input* é diminuído e há uma reorganização temporária das interações sensoriais e motoras alteradas na região cortical [4].

Assim sendo, no tratamento da dor musculoesquelética, a BTX A é utilizada como parte de um programa terapêutico multimodal no controle de dores orofaciais através de injeções nos músculos da mastigação [9, 10].

Definida como uma experiência sensorial e emocional desagradável (IASP - International Association for the Study of the pain), a dor é melhor descrita como uma experiência multidimensional e multifatorial que envolve dimensões afetivas, cognitivas e motivacionais [11]. O universo da dor persistente é muito amplo e pode ser considerado uma vivência pessoal complexa de sofrimento, e não apenas uma sensação [10, 11]. Vários são os acometimentos de cabeça e pescoço que podem se manifestar como dor orofacial e, dentre eles, a disfunção temporomandibular (DTM) de origem muscular [11], caracterizada como multifatorial com quadros de dor contínua em tecidos profundos e sintomas sensitivos anormais, causados pela presença de ponto gatilho miofascial (PGM) [12, 13].

O fator central para o desenvolvimento da dor causada por um ponto gatilho miofascial (PGM) é a disfunção da placa motora neuromuscular que pode estar relacionada a um excesso de uso mecânico, causando dor local e/ ou referida que se manifesta em padrões característicos de cada músculo [5]. Macro e microtraumas podem danificar as placas terminais de modo que excessos de acetilcolina (ACh) sejam liberados levando a uma contratura local que, por sua vez, comprime pequenos vasos sanguíneos tornando o tecido isquêmico [5, 12]. Substâncias endógenas como a bradicinina, prostaglandina e a serotonina são liberadas no tecido muscular frente a alterações patológicas. Elas sensibilizam os nociceptores musculares, que são sensíveis a fortes estímulos mecânicos e químicos) [5, 12]. Quanto maior a irritabilidade do PGM, menor é seu limiar de dor [10, 12].

A disfunção temporomandibular (DTM) compreende um grupo de condições de dor crônica que afetam a articulação temporomandibular (ATM) [14], os músculos da mastigação e estruturas associadas [15, 16]. Na DTM, o sintoma mais relatado é a dor miofascial nos músculos da mastigação, a qual afeta de 38 a 75 % das populações caucasianas e cerca de 30% dos asiáticos.

A prevalência é maior entre mulheres cujos fatores psicológicos são frequentemente mencionados como importantes fatores de risco etiológico [3, 17, 18]. Trata-se da condição de dor orofacial mais comum de origem não dental [16], sendo considerada um importante problema de saúde pública, devido à sua cronicidade e interferência nas atividades de vida diária [19]. Caracteriza-se por uma tríade de sinais clínicos que envolvem dor muscular e/ ou articular, ruídos articulares, restrição da amplitude de movimento (ADM) e/ ou alterações do padrão de movimento da mandíbula [16, 20].

A maior dificuldade em identificar a DTM surge da sua complexa relação com outras estruturas da cabeça, pescoço e cintura escapular, além da grande variedade de sinais e sintomas que podem estar relacionados com estas mesmas estruturas [21] como, por exemplo, cefaleia, sintomas otológicos, disfunção da coluna cervical [22] e alterações da postura da cabeça e do pescoço [23]. Muitos aspectos da etiologia da DTM não estão claros [24]. Há evidências de que sua patogenia seja multifatorial, abrangendo importantes elementos funcionais, anatômicos e psicossociais [25 - 27], ilustrando uma interação complexa entre mecanismos biológicos, estados psicológicos, condições ambientais, sobrecarga intrínseca ou extrínseca da ATM, micro ou macrotraumas [24] e podendo estar associada, inclusive, a uma piora da qualidade de vida [28].

As DTMs representam um desafio tanto para estabelecer o diagnóstico como para o tratamento. Muitas abordagens de tratamentos são propostas na literatura, sendo que diversos estudos têm respaldado a utilização de recursos fisioterapêuticos, com destaque para a eletroterapia [29, 30], fototerapia [31, 32], recursos manuais) [33], medicamentos [11, 34], aparelhos intraorais [35, 36], terapia cognitivo comportamental, aconselhamentos, dentre outros [10, 35].

Pacientes com DTM apresentam disfunções associadas como alterações sensitiva de dor referida, disestesias, hipoestesias, distúrbios das funções autônomas e motoras tais como lacrimejamento, hipotermia cutânea, distúrbios proprioceptivos, tonturas, tinidos, percepção distorcida de movimentos, perda de coordenação e diminuição da tolerância ao trabalho muscular, perturbação do sono, restrição dolorosa na amplitude de movimento, perda de força e resistência [10].

Ensaio clínico randomizado (ECR) são padrão ouro das intervenções (Edwards et al., 2016) [17]. Muitos ensaios clínicos são realizados com a BTX A com o objetivo de controlar a dor miofascial em pacientes com dor persistente após tratamentos conservadores da DTM muscular [3, 6, 8, 37 - 39] podendo, portanto, ser uma opção terapêutica a mais dentro de um arsenal multimodal no controle da dor orofacial miogênica. Porém, existe uma grande disparidade entre os valores em unidades utilizadas, além do acesso a músculos onde a BTX A é injetada, bem como a indicação para cada tipo de dor orofacial e a diversidade de terapias utilizadas nos grupos controles que também é fator que dificulta a comparação entre grupos e estudos, refletindo também, na prática clínica. Dessa forma, apontar a dose mais segura e efetiva em locais mais apropriados de aplicação favorece a obtenção de efeitos mais bem sucedidos no controle da dor, além de direcionar com mais subsídios os ECRs, norteando uma utilização criteriosa nos pacientes com dores orofaciais muscular.

JUSTIFICATIVA

A busca por meios efetivos no controle e alívio da dor por métodos pouco invasivos é a meta da ciência e o principal compromisso da área da saúde com os pacientes que apresentam dor orofacial. Muitos estudos são feitos com o objetivo de encontrar a “droga ideal” - de ação rápida, duradoura e efetiva no controle da dor e isenta de efeitos colaterais. A utilização da BTX A por meio de injeções nos músculos da mastigação tem sido alvo desses estudos, pois, além do controle da hiperatividade muscular, apresenta um efeito antinociceptivo antes que os efeitos neuromusculares se estabeleçam. Embora muitos ensaios clínicos sejam feitos com a BTX A, ainda não existe consenso em relação à dosagem a ser utilizada em pacientes refratários aos tratamentos convencionais para DTM. Também deve-se levar em consideração a biomecânica articular, pois não podemos esquecer que as ATMs são articulações interdependentes que envolvem o complexo cabeça da mandíbula e disco e que se movimentam graças à harmonia de grupos musculares bilaterais que desempenham papéis importantes durante todas as funções mandibulares e, quando estão disfuncionais, acarretam inúmeros problemas em todo complexo. Portanto, além de ser de extrema importância conhecer a função dos músculos eleitos a receber

BTX A, é conhecer o tipo de cada fibra do músculo alvo para não provocar outras disfunções em decorrência de uma aplicação mal planejada.

Portanto, o objetivo do presente estudo é identificar a dose ideal bem como o melhor local de aplicação de BTX A para o controle da dor miofascial e da amplitude de movimento mandibular. A hipótese subjacente é que a injeção de BTX A é eficiente no controle da dor e no aumento da amplitude do movimento mandibular quando comparada com o tratamento placebo, pois acredita-se que a BTX A apresenta um efeito analgésico, apesar deste mecanismo ainda não estar totalmente esclarecido, mas existem hipóteses que justificam a modulação da dor como efeito tardio após a injeção. A hipótese nula testada neste estudo é que a injeção de BTX A não é eficiente no controle da dor e no aumento da amplitude do movimento mandibular, quando comparada com o tratamento placebo. Especificamente, testamos a influência de um tratamento versus placebo em uma população específica, ou seja, com DTM miogênica.

MÉTODO

Desenho

Esta é uma revisão sistemática realizada para identificar se há uma dose ideal, bem como o melhor local de aplicação da BTX A para o controle da dor miofascial. Este estudo foi desenvolvido de acordo com as diretrizes de Itens Preferenciais de Relatórios de Revisões Sistemáticas e Meta-Análises (PRISMA) [40]. O protocolo foi registrado no banco de dados do PROSPERO sob o número CRD 42018105770.

Estratégia de Busca

As fontes foram identificadas por meio de buscas conduzidas nas bases de dados MEDLINE, BVS, EMBASE, PEDro, SciELO, LILACS E CENTRAL até outubro de 2019 procurando identificar estudos potencialmente elegíveis.

Para essa revisão sistemática foram considerados ensaios clínicos que usaram como um dos tratamentos a injeção de BTX A nos músculos da mastigação em pacientes com DTM miogênica. Esses artigos apresentam-se escritos em inglês, português ou espanhol. Foram excluídos os artigos duplicados, os que envolveram animais e os demais tipos de estudos.

Os termos “disfunção temporomandibular” e “Toxina Botulínica Tipo A” foram verificados por meio do MeSH (*Medical Subject Heading of the National Library of Medicine*); seus respectivos “*Entry Terms*” foram adicionados aos campos de busca para tornar a pesquisa mais sensível e eficaz. Dessa forma, os termos utilizados na busca foram: Temporomandibular Joint Disorders, Temporomandibular Joint Dysfunction Syndrome, Temporomandibular Joint Dysfunction, Botulinum Toxin Type A, Botulinun Toxin A, Onabotulinuntoxin A, Facial Pain / Drug Therapy, Masseter Muscle e Temporal Muscle. Os operadores booleanos AND, OR e NOT foram utilizados em algumas bases de dados (anexo 1 termos MeSH).

A seleção dos estudos foi realizada por meio da triagem dos títulos e pela leitura dos resumos. Foram obtidos textos completos dos artigos potencialmente relevantes e, então, realizada a análise de acordo com os critérios de elegibilidade.

Seleção dos Estudos

Para essa revisão sistemática foram considerados apenas ensaios clínicos randomizados. Não foram incluídos relatos de casos, estudos-piloto, séries de casos, editoriais, cartas de opinião, cartas ao editor ou revisões de literatura, ensaios clínicos, estudos de coorte ou estudos de caso - controle.

Um processo ordenado foi utilizado para seleção dos estudos que seriam, posteriormente, analisados. Com auxílio do programa *RAYYAN - A web and mobile app for systematic reviews* [41], todas as duplicatas foram identificadas e excluídas. As etapas seguintes consistiram na exclusão de estudos irrelevantes a partir da verificação dos títulos, da leitura dos resumos e dos artigos completos. Durante o processo de leitura, foram identificados estudos adicionais citados pelas fontes selecionadas. Os artigos que não relataram a dosagem ou local de aplicação foram excluídos desta revisão assim como também os experimentos realizados em animais e estudos com pacientes com qualquer tipo de doença degenerativa, desordem neuromuscular (acidente vascular cerebral, paralisia cerebral) ou algum tipo de síndrome.

Teste de Seleção dos Pacientes

Nesta revisão sistemática, foram considerados estudos que utilizaram um método de avaliação da DTM reconhecido como “padrão ouro”, ou seja, avaliação clínica baseada na experiência do avaliador e por critérios diagnósticos já validados na literatura [42, 43].

Avaliação da Qualidade

Os estudos selecionados foram submetidos a uma avaliação de qualidade por dois revisores independentes (M. D. A. e D. A. B. G.) que classificaram cada um dos artigos por meio de um *checklist* pontuado, contendo itens gerais de acordo com as orientações do Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE MODIFICADO) da *Physiotherapy Evidence Database (PEDro)* e da Escala JADAD para avaliação de qualidade de Ensaios Clínicos (JADAD). Nos casos em que ocorreram discordâncias entre os avaliadores, um terceiro revisor (F. P.) foi acionado para concluir a avaliação .

O protocolo de avaliação dos artigos (*Checklist* – Quadros 1, 2 e 3) foi composto por 5 itens da escala JADAD que podiam ser pontuados de 0 a 5 pontos. Os estudos incluídos foram analisados com base nas características dos participantes, parâmetros de resultados, principais achados e o número de unidade de BTX A injetada bem como local anatômico e tempo de uso. Os estudos foram classificados em escopo aberto. Nove artigos foram avaliados quanto às suas metodologias (STROBE MODIFICADO), *Cochrane Handbook* e *Escala* de JADAD para avaliação de qualidade de Ensaios Clínicos (JADAD).

Medidas de Desfecho

Para essa revisão foram consideradas as medidas de desfecho dor e amplitude de movimento mandibular. Em 6 estudos, foi utilizada a Escala Visual Analógica (EVA) sendo que, um desses estudos, também utilizou o questionário de dor McGill; um outro estudo utilizou apenas o “The Biobehavioral Questionnaire”, que pontuou dor nas questões de 7 a 9 e os estudos que tiveram como medida de desfecho a amplitude de movimento, as medidas foram em milímetros.

Análise de dados

Os dados do resultado foram extraídos para o seguimento a curto prazo (de um até seis mês após a randomização). Os resultados dos dados contínuos são apresentados como diferenças médias (DM) e intervalo de confiança de 95% (IC). Quando essas informações não foram fornecidas, o tamanho do efeito do tratamento (ou seja, a diferença entre a intervenção A e a intervenção B) e o IC de 95%, foi calculado usando o valor médio, o desvio padrão e o número de participantes em cada grupo por meio de uma calculadora de intervalo de confiança. Avaliamos a qualidade geral das evidências usando a abordagem GRADE. Quando possível, os dados foram agrupados e uma meta-análise foi realizada usando um modelo de efeito randomizado. Toda a síntese de dados foi realizada com a versão RevMan 5.3.

RESULTADOS

ARTIGO: Evidência pobre em relação a dose, local de aplicação no desfecho dor e na mobilidade articular da BTX-A em indivíduos com DTM muscular: Revisão Sistemática com Meta-Análise.

RESUMO

A Disfunção Temporomandibular (DTM) acomete uma parcela considerável da população e compreende um grupo de condições de dor crônica que afeta a articulação temporomandibular (ATM), os músculos da mastigação e estruturas associadas, sendo que o sintoma mais comumente relatado é a dor nos músculos da mastigação. De patogênese complexa e etiologia multifatorial, apresenta sintomas flutuantes e autolimitados, que demandam do uso de terapias sintomáticas para reduzir os impactos biopsicossociais. O uso de injeções de toxina botulínica tipo A (BTX A) nos músculos da mastigação difundiu-se na odontologia para o controle das dores orofaciais, mas não há consenso nas doses, bem como nos locais de aplicação e efetividade no controle da dor após aplicações. Diante dessas observações, a pergunta dessa revisão é se há uma dose ideal, bem como o melhor local de aplicação para o controle

da dor miofascial. A pesquisa foi realizada por meio de revisão sistemática de acordo com as diretrizes de Itens Preferenciais de Relatórios de Revisões Sistemáticas e Meta-Análises (PRISMA), tendo por fontes ensaios clínicos randomizados que compararam a dor após aplicações de BTX A, locais das aplicações e doses utilizadas que foram comparadas com intervenções ativas diversas inclusive solução salina placebo, produzidos até 2019, escritos em inglês, português ou espanhol e coletados nas bases de dados MEDLINE, BVS, EMBASE, PEDro, SciELO, LILACS E CENTRAL, avaliados segundo as escalas JADAD e Cochrane. Os resultados desta revisão sistemática indicam que com relação ao desfecho dor, mobilidade articular, não há diferença entre BTX A e Placebo. Quanto ao desfecho dose, 50 unidades (U) foi a mais utilizada para o músculo masseter dentro dos resultados encontrados, e 25 U para o músculo temporal, porém inconclusivo. Os locais considerados de melhor aplicação foram as regiões mais dolorosas à palpação e de maior volume muscular durante a contração, porém inconclusivo. Pode concluir que há uma qualidade muito baixa de evidencia. BTX-A não é melhor que placebo na redução da dor e nem para aumentar a amplitude de movimento mandibular de indivíduos com DTM muscular, na reavaliação de 1 a 6 meses.

Palavras-Chave : Disfunção Temporomandibular, Toxina Botulínica A, Ensaio Clínico Controlado, Dor facial, Músculo

INTRODUÇÃO

A Toxina botulínica tipo A (BTX A) é uma potente neurotoxina produzida pela bactéria anaeróbica *Clostridium Botulinum* e possui oito serotipos (A, B, C α , C β , D, E, F e G) que produzem sete neurotoxinas sorologicamente distintas. Os diferentes serotipos são estruturais e funcionalmente similares, entretanto diferenças específicas nos sítios de ligação dos receptores neuronais, sítios enzimáticos intracelulares e sensibilidades de espécies sugerem que cada serotipo tem sua entidade farmacológica única [1,2]. A BTX A tem sido utilizada em diversos distúrbios de movimento bem como nas espasticidades e, atualmente, no controle da dor miofascial [3,4].

Cabe ressaltar que o princípio ativo da BTX A provoca uma paralisia muscular flácida em decorrência do bloqueio da liberação de acetilcolina (ACh)

na junção neuromuscular nas primeiras 6 horas após a aplicação. Os efeitos clínicos iniciais são observados de 24 a 72 horas, e a recuperação funcional da junção neuromuscular ocorre por volta de 90 dias após a aplicação podendo, em alguns casos, permanecer por até 6 meses [5].

A literatura aponta que, em estudos de modelo de dor, há um alívio da dor antes que o efeito neuromuscular da BTX A se estabeleça; já nos estudos experimentais foi demonstrado uma redução na liberação de neuropeptídeos e neurotransmissores envolvidos no processo de dor [2, 5 - 8]. Assim sendo, no tratamento da dor musculoesquelética, a BTX A é utilizada como parte de um programa terapêutico multimodal no controle de dores orofaciais através de injeções nos músculos da mastigação [9, 10].

Definida como uma experiência sensorial e emocional desagradável [11], a dor é melhor descrita como uma experiência multidimensional e multifatorial que envolve dimensões afetivas, cognitivas e motivacionais [12]. Vários são os acometimentos de cabeça e pescoço que podem se manifestar como dor orofacial e, dentre eles, a Disfunção Temporomandibular (DTM) de origem muscular [12], caracterizada como multifatorial com quadros de dor contínua em tecidos profundos e sintomas sensitivos anormais, causados pela presença de ponto gatilho miofascial (PGM) [13, 14]. Trata-se da condição de dor orofacial mais comum de origem não dental [15], sendo considerada um importante problema de saúde pública, devido à sua cronicidade e interferência nas atividades de vida diária [16]. Caracteriza-se por uma tríade de sinais clínicos que envolvem dor muscular e/ ou articular, ruídos articulares, restrição da amplitude de movimento (ADM) e/ ou alterações do padrão de movimento da mandíbula [15, 17].

Ensaio clínico randomizado (ECR) são padrão ouro das intervenções [18]. Muitos ensaios clínicos são realizados com a BTX A com o objetivo de controlar a dor miofascial em pacientes com dor persistente após tratamentos conservadores da DTM muscular [3, 6, 8, 19 - 21] podendo, portanto, ser uma opção terapêutica a mais dentro de um arsenal multimodal no controle da dor orofacial miogênica. Porém, existe uma grande disparidade entre os valores em unidades utilizadas, além do acesso a músculos onde a BTX A é injetada, bem como a indicação para cada tipo de dor orofacial e a diversidade de terapias utilizadas nos grupos controles que também é fator que dificulta a comparação

entre grupos e estudos, refletindo também, na prática clínica.

Portanto, o objetivo do presente estudo foi identificar a dose ideal bem como o melhor local de aplicação de BTX A para o controle da dor miofascial e da amplitude de movimento mandibular. A hipótese subjacente é que a injeção de BTX A é eficiente no controle da dor e no aumento da amplitude do movimento mandibular quando comparada com o tratamento placebo, pois acredita-se que a BTX A apresenta um efeito analgésico, apesar deste mecanismo ainda não estar totalmente esclarecido, mas existem hipóteses que justificam a modulação da dor como efeito tardio após a injeção. A hipótese nula testada neste estudo é que a injeção de BTX A não é eficiente no controle da dor e no aumento da amplitude do movimento mandibular, quando comparada com o tratamento placebo. Especificamente, testamos a influência de um tratamento versus placebo em uma população específica, ou seja, com DTM miogênica.

MÉTODO

Critério de seleção

Este estudo foi desenvolvido de acordo com as diretrizes de Itens Preferenciais de Relatórios de Revisões Sistemáticas e Meta-Análises (PRISMA) [22]. O protocolo para esta revisão sistemática foi registrado prospectivamente no PROSPERO sob o número CRD 42018105770.

Foi aplicado o PICOT para formular a pergunta da pesquisa. Foram incluímos apenas artigos publicados em periódicos revisados por pares até novembro de 2019.

Os estudos incluídos seguiram os seguintes critérios; (a) adultos (entre 18 e 80 anos) com DTM no mínimo muscular diagnosticada segundo o RDC/TMD, reconhecido como “padrão ouro”, ou seja, avaliação clínica baseada na experiência do avaliador e por critérios diagnósticos já validados na literatura [23, 24]; (b) ensaios clínicos controlados e randomizados com desfecho clínico obrigatório de dor, podendo ou não ter desfecho secundário de amplitude de movimento. Os estudos piloto, relato de casos, séries de casos, editoriais, cartas de opinião, cartas ao editor ou revisões de literatura, ensaios clínicos, estudos de coorte ou estudos de caso – controle bem como artigos duplicados, e que envolveram animais foram excluídos.

Estratégia de Busca

As pesquisas foram identificadas por meio de buscas conduzidas nas bases de dados eletrônicas em Med-line, EMBASE, Literatura para Saúde da América Latina e do Caribe (LILACS), Banco de Dados de Evidencia de Fisioterapia (PEDro) e Cochrane Registro Central de Ensaio Controlados (CENTRAL), com buscas até outubro de 2019 para identificar estudos potencialmente elegíveis. As estratégias de buscas seguiram as recomendações do Cochrane Back Review Group [25] e estão detalhadas em um arquivo suplementar (Arquivo suplementar 1).

Para essa revisão sistemática foram considerados ensaios clínicos, escritos em inglês, português ou espanhol, que usaram como um dos tratamentos a injeção de BTX A nos músculos da mastigação em pacientes com DTM miogênica.

Dois revisores independentes (MDA e DABG) selecionaram os artigos segundo critérios de elegibilidade. Um terceiro revisor (FP) foi consultado em caso de desacordo fornecendo consenso através de discussão ou arbitragem.

Um formulário padronizado de extração de dados foi utilizado para coletar as seguintes informações: autores, ano de publicação, população, tamanho da amostra, critério diagnóstico, intervenções, comparações, acompanhamento e resultados. Os resultados auto relatados para dor e amplitude de movimento mandibular foram avaliados nesta revisão.

Foi utilizado um programa da web, dedicado para revisões sistemáticas para importação de estudos elegíveis chamado RAYYAN [26], todas as duplicatas foram identificadas e excluídas. As etapas seguintes consistiram na exclusão de estudos irrelevantes a partir da verificação dos títulos, da leitura dos resumos e dos artigos completos. Durante o processo de leitura foram identificados estudos adicionais citados pelas fontes selecionadas.

Avaliação do risco de viés

O risco de viés nos estudos elegíveis foi avaliado por meio da escala JADAD para avaliação de qualidade de Ensaio Clínicos [27]. A escala JADAD é uma ferramenta válida composta por 5 itens que avalia três aspectos dos ensaios clínicos; randomização, cegamento e descrição das perdas no

seguimento. São pontuados de zero a 5 pontos (escores mais altos = menor risco de viés), para medir o risco de viés, sendo que estudos com escore ≤ 3 são considerados com alto risco de viés.

Qualidade da evidência

Foi avaliado a qualidade geral das evidências ou confiança nas estimativas de efeito, e a força da recomendação para cada resultado usando Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE), conforme recomendado no Manual Cochrane para Revisões Sistemáticas de Intervenções [28]. O GRADE foi utilizado para avaliar o conjunto das evidências da pergunta de pesquisa proposta (PICOT), sua abordagem estabelece a qualidade da evidencia como alta, moderada, baixa e muito baixa, por meio dos seguintes domínios: delineamento do estudo e risco de viés; consistência dos resultados; evidencia indireta; precisão dos resultados, viés de relato, viés de publicação, magnitude do efeito, gradiente dose-resposta e fatores de confusão residuais [29].

A qualidade da evidência seguiu de acordo com os seguintes critérios: Evidências de alta qualidade: Achados consistentes de que o verdadeiro efeito esteja próximo daquele estimado, entre pelo menos 75% com baixo risco de viés. Evidências de qualidade moderada: Há confiança moderada no efeito estimado, ou seja, um dos domínios GRADE não é atendido e pode alterar a estimativa. Evidências de baixa qualidade: A confiança no efeito é limitada, ou seja, dois dos domínios GRADE não são atendidos. Evidências de qualidade muito baixa: A confiança no efeito é limitada, ou seja, três dos domínios GRADE não são atendidos. Estudos únicos com um tamanho amostral menor do que o tamanho ideal de informação ($n = 450$) [29] foram considerados também no presente estudo as evidências de qualidade muito baixa se houvesse também um alto risco de viés (JADAD pontuação <3).

Análise de dados

Os dados do resultado foram extraídos para o seguimento a curto prazo (de um até seis mês após a randomização). Os resultados dos dados contínuos são apresentados como diferenças médias (DM) e intervalo de confiança de 95% (IC). Quando essas informações não foram fornecidas, o tamanho do efeito do

tratamento (ou seja, a diferença entre a intervenção A e a intervenção B) e o IC de 95%, foi calculado usando o valor médio, o desvio padrão e o número de participantes em cada grupo por meio de uma calculadora de intervalo de confiança [30]. Avaliamos a qualidade geral das evidências usando a abordagem GRADE. Quando possível, os dados foram agrupados e uma meta-análise foi realizada usando um modelo de efeito randomizado. Toda a síntese de dados foi realizada com a versão RevMan 5.3.

RESULTADOS

Seleção e características dos estudos

A estratégia de busca recrutou 231 estudos. Após o processo de seleção (Figura. 1), 6 ensaios clínicos randomizados e controlados [3, 6, 8, 19, 20, 21] com uma amostra de 194 indivíduos foram considerados elegíveis para análise de dados (variando entre 10 e 90 indivíduos por estudo). A maioria dos estudos elegíveis descreveu que os indivíduos apresentavam DTM muscular. Nenhum dos ensaios relatou resultados a longo prazo, o que seria importante considerar especialmente em pacientes com dor crônica. Uma descrição resumida de todos os estudos elegíveis está apresentada na Tabela 1.

A dosagem da BTX-A variou substancialmente entre os estudos (Tabela 1 e 4). Dentre os 6 estudos apenas 1 não utilizou terapia placebo (solução salina) para comparações, e utilizou terapia manual [21].

Ferramenta Diagnóstica

De acordo com os estudos selecionados, 5 dos estudos utilizaram para inclusão o Critério Diagnóstico para Pesquisa das Desordens Temporomandibulares (RDC / TMD) e apenas o estudo de Von Lindern et al. [6], não mencionou o critério diagnóstico utilizado. Os indivíduos com Disfunção Temporomandibular muscular foram submetidos previamente a variados tratamentos conservadores e permanecem refratários à dor. Esta condição foi um indicativo para serem incluídos nos estudos.

Medidas de Desfecho

Para essa revisão foram consideradas as medidas de desfecho dor e amplitude de movimento mandibular. Em 5 estudos foi utilizada a Escala Visual Analógica (EVA) [6, 8, 19, 21] sendo que um desses estudos utilizou também o questionário de dor McGill [3] e um estudo utilizou apenas o “ The Biobehavioral Questionnaire” [20] que pontuou dor nas questões de 7 a 9, e nos estudos que tiveram como medida de desfecho a amplitude de movimento, as medidas foram em milímetros.

Risco de Viés

O risco de viés dos estudos elegíveis é apresentado na Tabela 1 e 2. Esses ensaios foram considerados de qualidade muito baixa pela Cochrane e na Escala JADAD de 5 pontos (faixa 4 a 3). Os itens menos satisfeitos foram o avaliador cego, a falta de randomização e amostras pequenas.

Descrição das Intervenções

Os músculos utilizados nos estudos constam na tabela 1. Com relação aos locais de aplicação, estes foram diversificados nos músculos da mastigação entre os autores. Nos estudos de Nixdorf et al. [19]; Von Lindern et al. [6]; Ernberg et al. [3], as aplicações foram nos pontos de maior dor à palpação e maior volume muscular durante o esforço.

Nixdorf et al. [19] justificou a dose ser preparada de acordo com as recomendações do fabricante, ou seja, em cada músculo masseter 50U distribuídos em 3 pontos e em cada músculo temporal 25U também distribuídos em 3 pontos, sendo que os locais de injeção coincidiram com os locais de maiores valores de dor na palpação. Os pontos de aplicação neste estudo foram a placa motora das fibras musculares e as fibras musculares intrafusais.

Segundo Kurtoglu et al. [20] elegeram o músculo temporal para aplicação do BTX A em 2 pontos com 1 cm de distância entre eles na região mais ativa do músculo durante a palpação e 3 pontos no músculo masseter, totalizando 10 pontos. Foram aplicadas 10U em cada ponto de cada hemiface.

Patel et al. [8] não justificaram o local de aplicação nos músculos, e nem a dose por ponto, e os indivíduos receberam Incobotulínica A (serotipo da BTX A - Xeomin) injetada sob controle eletromiográfico, sendo 50U em cada músculo

masseter, 25U em cada músculo temporal e 10U em cada músculo pterigóideo lateral.

No estudo de Guarda Nardini et al. [21] a técnica de aplicação utilizada foi descrita em outros ensaios clínicos prévios [31], e realizaram múltiplas injeções na área de maior volume dos músculos masseter em forma de pirâmide invertida e no temporal em forma de tabuleiro de xadrez, com 150U distribuídas nesses pontos. Não informaram a dose por ponto.

No estudo de Ernberg et al. [3], a BTX A foi injetada sob controle eletromiográfico, 50 U em 3 pontos de cada músculo masseter. No estudo de Von Lindern et al. [6] as injeções de BTX A foram administradas de acordo com a topografia dos músculos, sendo 35U distribuídas entre eles. As injeções no músculo pterigóideo medial foram administradas intra-oral, e nos músculos temporal e masseter, extra-oral, nas áreas de maior sensibilidade e dor.

Medidas de Desfecho

As medidas de desfecho utilizadas foram dor nos 6 estudos selecionados e dentre eles, 3 estudos avaliaram também a amplitude de movimento Nixdorf et al. [19], Ernberg et al. [3] e Guarda Nardini et al. [21]. O número de ensaios incluídos na meta-análise variou para cada comparação e desfecho. Incluímos um total de 3 ensaios na meta-análise para o desfecho dor após 1 mês de randomização; 3 ensaios na meta-análise para o desfecho dor após 2, 3 e 4 meses de randomização; 3 ensaios na meta-análise para o desfecho amplitude do movimento mandibular após 1, 2 e 3 meses de randomização; 5 ensaios na meta-análise para eventos adversos após 1 mês de randomização; 2 ensaios na meta-análise para eventos adversos após 3 meses de randomização.

Efeitos das Intervenções BTX A versus Placebo

Desfecho: Intensidade de dor

Para o desfecho dor após 1 mês da randomização, foram incluídos na meta-análise 3 autores [3, 20, 8]. Não houve diferença entre grupo BTX A e Placebo (MD= -0.57, 95%IC -1.15, 0.01), com heterogeneidade de $I^2=22\%$. Para o desfecho dor após 2,3 e 4 meses da randomização, foram incluídos na meta-análise [3, 8, 19]. Não houve diferença entre grupo BTX A e Placebo (MD= -0.13, 95%IC -0.93, 0.68), com heterogeneidade de $I^2=58\%$ (Figura 2 e 3).

Desfecho: Amplitude de movimento

Para o desfecho amplitude de movimento após 1, 2 e 3 meses da randomização, foram incluídos na meta-análise 2 autores [3, 19], sendo que Ernberg et al. [3] entrou duplicado, pois tem avaliação 1 e 3 meses após a randomização. Não houve diferença entre grupo BTX A e Placebo (MD= -0.10, 95%IC -0.60, 0.40), com heterogeneidade de $I^2=0\%$ (Figura 4).

Desfecho: Efeitos adversos

Para o desfecho eventos adversos após 1 mês da randomização, foram incluídos na meta-análise 5 autores [3, 6, 8, 19, 20]. Não houve diferença entre grupo BTX A e Placebo (MD= -0.01, 95%IC -0.04, 0.06), com heterogeneidade de $I^2=0\%$. Para o desfecho eventos adversos após 3 meses da randomização, foram incluídos na meta-análise 2 autores [3, 19]. Não houve diferença entre grupo BTX A e Placebo (MD= 1.45, 95%IC 0.77, 2.75), com heterogeneidade de $I^2=0\%$ (Figura 5 e 6).

Desfecho: dor para BTX A versus terapia manual e placa oclusal

No estudo de Guarda Nardini et al. [21] a comparação foi feita com terapia manual e os resultados não foram significativos, além de ter injetado a Abobotulinun toxina (Dysport) que em termos de dose é diferente da Onabotulinun toxina, utilizada nos demais estudos. Um dos braços do estudo de Kurtoglu et al. [20] foi a comparação entre BTX A com placa oclusal, e nenhuma diferença foi encontrada em relação ao desfecho dor.

Desfecho: amplitude de movimento para BTX A versus terapia manual e placa oclusal

Dos 3 estudos que avaliaram a amplitude de movimento, 1 teve como grupo controle terapia manual [21] e não placebo. Os autores observaram um aumento na abertura mandibular após ambas os tratamentos (BTX A de 48.7 foi para 51.4 e Terapia manual de 52 foi para 52.4), porém sem diferença significativa.

Discussão

Resumo dos principais resultados

O objetivo desta revisão sistemática foi identificar a dose ideal, o melhor local de aplicação de BTX A para o controle da dor miofacial, como também sua influência na amplitude do movimento mandibular. No total, 6 ensaios clínicos foram incluídos nesta revisão, porém, a qualidade da evidência foi muito baixa. Outro aspecto a se destacar é com relação as conclusões dos ensaios clínicos que não são plausíveis aos dados analisados, ou seja, no final os autores sugerem que a BTX A é uma boa alternativa no controle da dor em pacientes com DTM, e na realidade não diferem do tratamento placebo. A resposta placebo também pode ter um efeito importante no tratamento da dor na DTM e pode ser responsável de 10 a 75% do alívio da dor [33]. No entanto, esses estudos não podem ser extrapolados para população estudada, pois o alto risco de viés, impede quaisquer conclusões.

Embora algumas críticas possam ser dirigidas ao presente estudo, ao nosso conhecimento, esta é a primeira revisão que examina todo o espectro de dose e local de aplicação. As demais não abordam esse aspecto, focam no desfecho dor e amplitude de movimento. Duas revisões precedentes a esta [34, 35] investigaram a BTX A na dor miofacial associadas a Disfunção Temporomandibular, também demonstraram nos ensaios elegíveis para revisão, baixa qualidade metodológica de acordo com a Cochrane [28]. No entanto, os autores dessas revisões, concluem que a eficácia da BTX A é clara, porém mais estudos com melhor critério metodológico devem ser desenvolvidos. Conclusões estas que mascaram as limitações dos ensaios clínicos, induzindo a uma tomada de decisão falsa/positiva para os clínicos.

Os ensaios clínicos que foram elegíveis para esta revisão apresentam vários pontos a se destacar. Todos apontam o valor de p, porém poucos apresentam e discutem qual é o intervalo de confiança (IC), nem a diferença da média (DM) mascarando desta forma os resultados reais dos ensaios clínicos. E quando o leitor identifica que houve diferença estatística, não consegue interpretar qual terapia é a melhor e nem o quanto é melhor, e tomam decisões erradas.

Baseando-se nos resultados plotados na meta análise, do presente estudo, todos demonstraram que não há diferença entre BTX A e Placebo, nos desfechos dor após 1 mês, dor após 2, 3 e 4 meses, amplitude movimento após 1, 2 e 3 meses após a randomização. E quando observamos o IC, e DM de cada estudo, temos a certeza que os resultados dos ensaios clínicos não apresentavam diferenças entre os grupos, confirmando a hipótese nula.

Quando avaliamos as doses e o local de aplicação da BTX A, não há consenso na literatura, a maioria dos autores seguem as recomendações do fabricante e a experiência clínica (Tabela 1 e 4). O que podemos destacar é que para ambos os músculos temporal e masseter as doses variaram de baixa para muito alta [32], ou seja o músculo temporal variou de 10U a 60U, e o músculo masseter de 30U a 100U em cada hemiface. Dois autores [6, 8] aplicaram doses baixas de BTX A nos músculos pterigoideo medial e no músculo pterigoideo lateral, além dos músculos temporal e masseter. Portanto, essas doses não podem ser extrapoladas para população estudada, pois o alto risco de viés, impede quaisquer conclusões, uma vez que não houve diferença entre BTX A e placebo.

Quando a pergunta é qual o melhor local de aplicação da BTX A, devemos levar em consideração os desenhos anatômicos de cada músculo em questão, para identificar a localização [36], porém sempre deve ser individualizada segundo as necessidades de cada paciente no controle da dor. Com exceção do estudo de ERNBERG et al. [3], que injetaram apenas no músculo masseter, os demais estudos injetaram nos músculos masseter e temporal, e VON LINDERN et al. [6], incluiu também o músculo pterigoideo medial e PATEL et al. [8] o pterigoideo lateral (Tabela 1). Desta forma fica explícito novamente, a falta de consenso na literatura citada, apesar de um dos autores inseridos na presente revisão [3] questionar a aplicação em outros grupos musculares, e os próprios autores chegam a conclusão que há uma grande chance das respostas dos ensaios clínicos serem diferentes. Por outro lado, um dos autores [19] questionam se a injeção em vários músculos elevadores não poderiam causar um desequilíbrio funcional. Cinesiologicamente é óbvio que sim, desta forma para qualquer ensaio clínico o mais importante a ser levado em conta é o conhecimento anatômico e biomecânico dos músculos e articulações que irão sofrer com uma técnica realizada de forma aleatória, e no caso, dos músculos

da mastigação que apresentam ações sinérgicas, o prejuízo pode ser gigantesco.

Outros pontos que se destacam, com relação ao local de aplicação, é a diversidade e ausência de justificativa que suportam a escolha por uma determinada técnica. Guarda Nardini et al. [21] realizaram múltiplas injeções na área de maior volume dos músculos masseter em forma de pirâmide invertida e no temporal em forma de tabuleiro de xadrez [36] com 150U distribuídas nesses pontos, não informando a dose por ponto e se houve a conversão da Abobotulinumtoxin (Dysport) na proporção de 3 x 1 da dose de Onabotulinumtoxin (Botox) [37], por outro lado, Nixdorf et al. [19] elegeram os locais de injeção com os locais de maior dor na palpação.

Assim sendo, cabe ressaltar que a atenção deve ser voltada também aos efeitos adversos, relatados em apenas 3 dos 6 estudos elegíveis nesta revisão [3, 6, 19]. Houveram relatos relacionados com disfagia por provável migração do produto; paralisia pela proximidade da região de distribuição do nervo facial; aumento da dor em decorrência ao local de aplicação; boca seca pela proximidade da glândula parótida; cefaleia devido a disfunções musculares provocadas pela paralisia de músculos sinérgicos e fraqueza muscular devido ao bloqueio da transmissão sináptica local, em diferentes doses totais que variaram de 70U a 150U.

Pontos fortes e fracos do estudo

No presente estudo, seguimos todas as recomendações da Cochrane Handbook, com dois revisores independentes que processaram os artigos elegíveis. Além disso, foi realizada uma pesquisa abrangente de vários bancos de dados, com a avaliação de risco de viés, de cada artigo elegível para o estudo por meio da escala JADAD e Cochrane e a qualidade das evidências foi avaliada por meio da declaração GRADE [28].

Uma limitação potencial desta revisão é o baixo número, a alta heterogeneidade e os pequenos tamanhos amostrais por comparação entre os ensaios que foram incluídos, o que nos impediu de fornecer estimativas robustas dos efeitos das intervenções. Além disso, outra limitação é o risco de viés de publicação. Embora não fosse possível avaliar o viés de publicação usando parcelas de funil, fizemos uma inspeção de registros de ensaios e não encontramos nenhum indicador de viés de publicação. No entanto, a requisição obrigatória para registro de ensaios é recente, o que pode resultar em viés de publicação de ensaios anteriores.

Implicações

Esta revisão sistemática não permite formular conclusões definitivas sobre a eficácia das intervenções. Mesmo que existam no contexto de alguns estudos algum resultado positivo, a evidência é fraca e não clinicamente relevante. É recomendável ensaios clínicos controlados e randomizados com qualidade metodológica, seguindo recomendações do *CONSORT*, com descrição detalhada das intervenções aplicadas em todos os grupos e ter uma estimativa adequada do tamanho da amostra para mudança deste cenário. A falta de intervenções eficazes baseadas em evidências é um desafio para todos os profissionais da saúde, no entanto necessárias. Porém para que todo conjunto dê certo há necessidade de políticas que agreguem recursos, sem conflitos de interesses para o bom desenvolvimento das mesmas.

CONCLUSÃO

Há uma qualidade muito baixa de evidência. BTX-A não é melhor que placebo na redução da dor e nem para aumentar a amplitude de movimento mandibular de indivíduos com DTM muscular, na reavaliação de 1 a 6 meses.

O desfecho dor após 1 mês de randomização apresentou uma média da diferença de -0.57 pontos com IC 95% de -1.15 a 0.01, número de estudos 3, número de indivíduos 64. Mais estudos são necessários, pois não há evidência significativa.

O desfecho dor após 2,3 e 4 meses de randomização apresentou uma média da diferença de -0.13 pontos com IC 95% de -0.93 a 0.68, número de estudos 3, número de indivíduos 60. Mais estudos são necessários, pois não há

evidência significativa.

O desfecho amplitude do movimento mandibular após 1, 2 e 3 meses de randomização apresentou uma média da diferença de -0.10 mm com IC 95% de -0.60 a 0.40, número de estudos 3, número de indivíduos 60. Mais estudos são necessários, pois não há evidência significativa.

REFERÊNCIAS

1. KLEIN A W. Complications, Adverse Reactions, and Insights With the Use of Botulinum Toxin. *Dermatol Surg.* 2003; 29 (5): 549 – 56.
2. Nagi R et al. Botulinum toxin in the management of head and neck. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2017 Apr; 123 (4): 419 - 428.
3. Ernberg et al. Efficacy of botulinum toxin type A for treatment of persistent myofascial TMD pain: A randomized, controlled, double-blind multicenter study. *PAIN.* 2011; 152: 1988 – 1996.
4. Caleo M et al. A reappraisal of the central effects of botulinum neurotoxin type A: by what mechanism? *J. Neurochem.* 2009; 109: 15 – 24.
5. Truong D, Dressler D, Hallett M. *Manual of Botulinum Toxin Therapy.* 2009; www.cambridge.org/9780521694421.
6. Von Lindern JJ, Niederhagen B, Berge S, Appel T. Type A botulinum toxin in the treatment of chronic facial pain associated with masticatory hyperactivity. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003; 61: 774 – 778.
7. Aoki R, Francis J. Updates on the antinociceptive mechanism hypothesis of botulinum toxin A. *Parkinsonism and Related Disorders.* 2011; 17: S28 - S33.
8. Patel et al. IncobotulinumtoxinA Injection for Temporomandibular Joint Disorder: A Randomized Controlled Pilot Study. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2017 Apr; 126(4): 328 - 333. doi: 10.1177/0003489417693013.
9. Mense S et al. Neurobiological basis for the use of botulinum toxin in pain therapy *J Neurol.* 2004; 251: I/1 – I/7.
10. Mense S, Simons DG, Russell IJ. Dor muscular natureza, diagnóstico e tratamento. Dor miofascial causada por pontos gatilho. Ed 1ª São Paulo: Editora Manole, 2008.
11. IASP 2017. Disponível em <https://www.iasp-pain.org/Advocacy/Content.aspx?ItemNumber=1101>.

12. Sessle B, Lavigne GL, Lund JP, Dubner R. Dor Orofacial. Da Ciência Básica à Conduta Clínica. 2ª ed. São Paulo: Quintessence editora Ltda., 2010.
13. Simons DG, Travell JG, Simons LS. Dor e disfunção miofascial. Manual dos Pontos - Gatilho. Vol 12ª ed, Porto Alegre: Artmed, 2005.
14. Dall'Antonia M, Oliveira Netto RM, Sanches ML, Guimarães AS. Jaw muscles myofascial pain and botulinum toxin. Rev Dor. São Paulo, 2013; 14 (1): 52 - 7.
15. Leresche L. Epidemiology of temporomandibular disorders: implications for the investigation of etiologic factors. Rev Oral Biol Med. 1997; 8 (3): 291 – 305
16. Armijo-Olivo S, Pitance L, Singh V, Neto F, Thie N, Michelotti A. Effectiveness of Manual Therapy and Therapeutic Exercise for Temporomandibular Disorders: Systematic Review and Meta-Analysis. Phys Ther. 2016; 96 (1): 9 - 25.
17. Manfredini D, Guarda-Nardini LM, Winocur E, Piccotti F, Ahlberg J, Lobbezoo F. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: a systematic review of axis I epidemiologic findings. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2011; 112: 453 – 462.
18. Edwards RR et al. Patient phenotyping in clinical trials of chronic pain treatments: IMMPACT recommendations. Pain. 2016 Sep; 157 (9): 1851 – 1871.
19. Nixdorf DR, Heo G, Major PW: Randomized controlled trial of botulinum toxin A for chronic myogenous orofacial pain. Pain 2002; 99: 465 – 473.
20. Kurtoglu C, Gur OH, Kurkcu M, Sertdemir Y, Guler-Uysal F, Uysal H. Effect of botulinum toxin A in myofascial pain patients with or without functional disc displacement. J Oral Maxillofac Surg 2008; 66: 1644 – 51.
21. Guarda-Nardini L, Stecco A, Stecco C, Masiero S, Manfredini D. Myofascial Pain of the Jaw Muscles: Comparison of Short-Term Effectiveness of Botulinum Toxin Injections and Fascial Manipulation Technique Cranio. 2012; 30(2): 95 – 102.
22. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V., Gotzsche PC., Devereaux PJ. Consort 2010 explanation and elaboration : up dated guidelines for reporting parallel group randomized trials . BMJ 2010 ; 340 – 869

23. Fonseca DM ., Bonfante G., Valle AL ., Freitas SFT . Diagnosis of the craniomandibular dysfunction through anamnesis. RGO. 1994 ; 42: 23 - 8. Disponível em: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/>
24. Schiffman EL , Ohrbach R , Truelove EL, Tai F, Anderson GC, Pan W , Gonzalez YM , John MT , Sommers E , List T , Velly AM , Kang W , Loo kJO. The research diagnostic criteria for temporomandibular disorders . V : methods used to establish and validate revised Axis I diagnostic algorithms . J . Orofac Pain . 2010 ; 24 : 63 – 78
25. 2013. CBRG. [Available from: www.back.cochrane.org].
26. RAYYAN - A web and mobile app for systematic reviews
27. Jadad AR, Moore RA, Carroll D,. Assessing the quality of reports of randomised clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials 1996;17:1-12.
28. Higgins J, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0; 2011. Available from: www.cochrane-handbook.org.
29. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, *et al*. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence-imprecision. J Clin Epidemiol 2011;64(12):1283-93.
30. Herbert RD. How to estimate treatment effects from reports of clinical trials: I: continuous outcomes. Aust J Physiother 2000;46(3): 229-35.
31. Guarda-Nardini L *et al* . Efficacy of Botulinum Toxin in Treating Myofascial Pain in Bruxers : A Controlled Placebo Pilot Study . Cranio . 2008 ; 26 (2) : 126 - 35
32. Dressler Dirk, Saberi Fereshte Adib, Barbosa Egberto Reis. Botulinum toxin: mechanisms of action. Arq. Neuro-Psiquiatr. 2005, Mar; 63(1):180-185. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2005000100035>.
33. Porporatti AL , Costa YM , Conti Réus J , Stuginski - Barbosa J , Conti PCR , Velly AM , De Luca Canto G . Placebo and nocebo response magnitude on temporomandibular disorders related - pain : a systematic review and meta-analysis . Running Head : Placebo on TMD : a meta - analysis . J Oral Rehabil . 2019 ; Jun 3 . doi : 10.1111/joor.12827
34. Machado D, Martimbianco ALC, Bussadori SK, Pacheco RL, Riera R, Santos EM. Botulinum toxin type A for painful temporomandibular disorders:

- systematic review and meta-analysis. J Pain. 2019 Sep 09. doi: 10.1016/j.jpain.2019.08.011.
35. Awan KH, Patil S, Alamir AWH, Maddur N, Arakeri G, Carrozzo M, et al. Botulinum toxin in the management of myofascial pain associated with temporomandibular dysfunction. J Oral Pathol Med. 2019; 48: 192-200.
36. Lee WK et al . Recomendações anatômicas para injeção segura de toxina botulínica no músculo temporal: uma abordagem reproduzível e simplificada . 2017 ; Anatomia Cirúrgica e Radiológica , 39 (3) : 263 - 269
37. Dashtipour K . , Chen JJ , Espay AJ , Mari Z , Ondo W . Conversão da dose de OnabotulinumtoxinA e AbobotulinumtoxinA : Uma Revisão Sistemática da Literatura . Distúrbios do Movimento Prática Clínica . 2015 ; 3 (2) : 109 – 115.

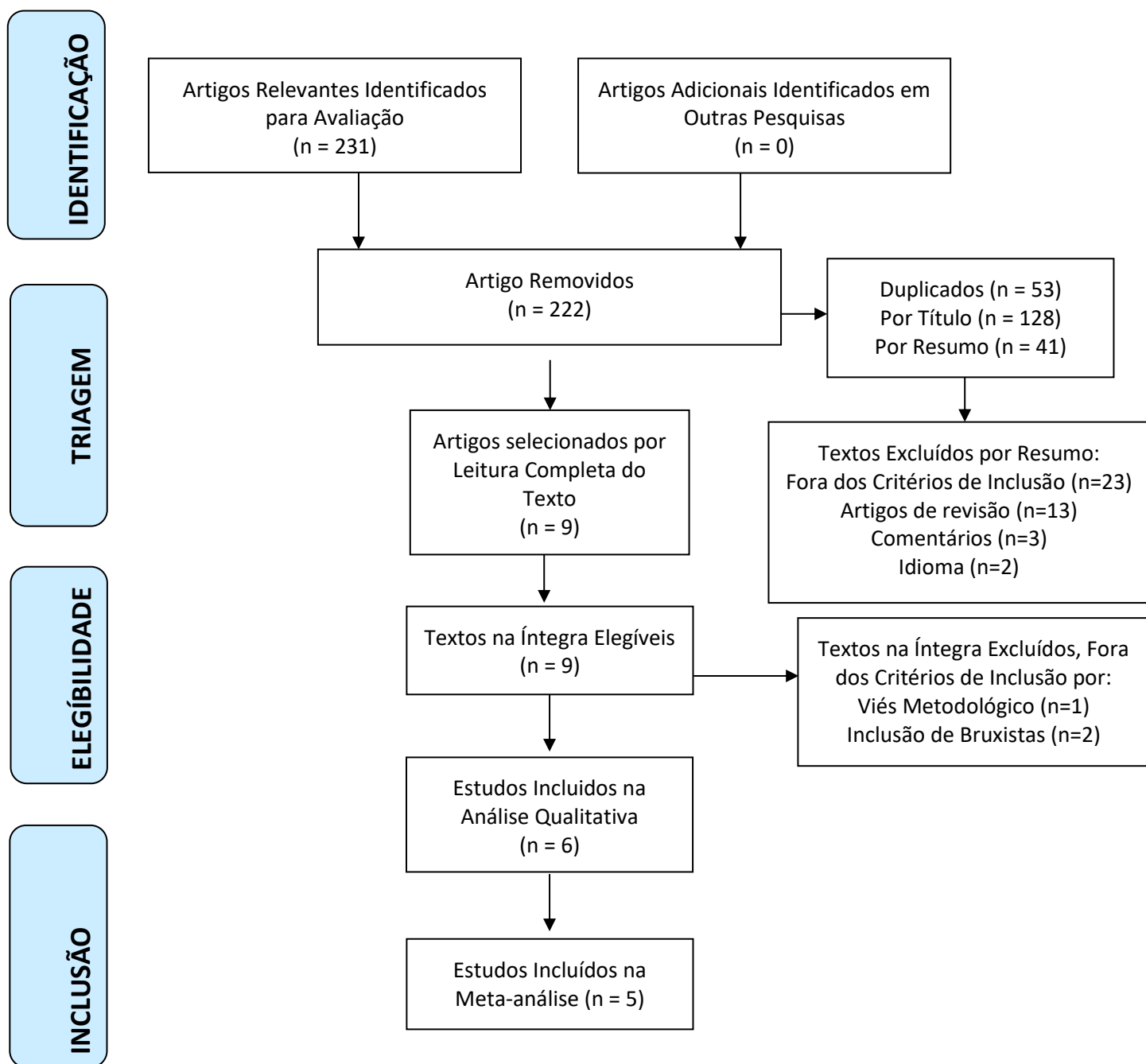


Figura 1. Fluxograma de Elegibilidade

Tabela 1: Estudos elegíveis

AUTOR / País	CRITÉRIO DIAGNÓSTICO E MÚSCULOS ENVOLVIDOS	ESTUDO DESENHO	POPULAÇÃO	DOSAGEM/LOCAL	AValiação ACOMPANHAMENTO	ESCALA DE AVALIAÇÃO	RESULTADOS	QUALIDADE DE ESTUDO JADAD
Von lindern JJ, et al.,(2003) Alemanha	Critério de diagnóstico não mencionado. Músculos masseter,temporal e pterigoideo medial	ECR simples cego placebo controlado	N=90; Grupo BTX A n=60/Grupo controle solução salina=30	Masseter,temporal e pterigoideo medial 35 U distribuidas nas areas de dor.Dose total 70 U	de 1 a 3 meses por questionario e VAS por 4 semanas	questionario e VAS	método eficiente para tratamento de dor facial crônica associada à hiperatividade dos músculos mastigatórios. melhora nos sintomas locais de dor facial em 55 casos (91%) no grupo BTX A. Os resultados gerais mostram uma melhora média de 3,2 pontos na escala VAS do grupo BTX A. No grupo solução salina houve apenas uma melhora da dor local com 0,4 pontos na escala VAS.	3
Nixdorf DR. et al., (2002) Canada	RDC/TMD :dor miofascial. Músculos masseter e temporal	ECR cruzado duplo cego,placebo controlado	N=15; (ensaio cruzado) Grupo BTX A =15 e Grupo controle=15	Masseter 50 U e Temporal 25 U.Dose Total 150 U	basal 8, 16, 24 semanas	escala VAS e amplitude de movimento em mm	Dez participantes completaram o estudo. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa na intensidade da dor(P = 0:10) A significância estatística para abertura máxima sem dor (P = 0,002) e independente da dor (P = 0: 005) com o braço BTX-A tendo uma abertura relativa diminuída. Os resultados não suportam o uso de BTX-A no tratamento da dor muscular moderada a severa nesta população de pacientes.	4
Kurtoglu C. et al., (2008) Turquia	RDC/TMD: dor miofascial com ou sem deslocamento do disco. Músculos masseter e temporal	ECR duplo-cego, placebo controlado	N=24;Grupo BTX A n=12/Grupo controle n=12	Masseter: 30 U Temporal: 20 U .Dose total 100 U	basal, 14 e 28 dias	questionario	Não houve diferença entre os grupos.	4
Ernberg M.et al. (2011) Suíça e dinamarca	RDC/TMD Músculo masseter	ECR multicentrico , cruzado com placebo controlado	N=21; (ensaio cruzado) Grupo BTXA n=21; Grupo controle n=21	masseter 50 U.Dose total 100 U	basal, 1 mês, 3 meses, washout(4 semanas) , cruzamento , basal, 1 mês, e 3 meses	escala VAS e questionario de dor McGill	Não houve diferença principal entre as drogas (P = 0,163), mas houve um efeito significativo no tempo (P <0,001), então a BTX-A reduziu a mudança percentual média (DP) da intensidade da dor em 30 (33%) após 1 mês e 23 (30%) após 3 meses em comparação com 11 (40%) e 4 (33%) para solução salina.Resultado não relevante da BTX A na dor miofascial.	4
Guarda-Nardini L. et al., (2012) Italia	RDC/TMD dor miofascial com e sem deslocamento de disco. Músculos masseter e temporal	ECR com grupo controle manipulação fascial	N=30;Grupo BTX A n=15/Grupo controle n=15	Masseter e Temporal: 150 U .Não cita a dose por músculo.Dose total 300 U	basal e 3 meses	escala VAS e amplitude de movimento em mm	Os níveis de dor VAS no grupo BTXA diminuíram para 5,2 (2,1) na avaliação imediata e 4,8 (2,0) nos três meses de acompanhamento, enquanto os valores no grupo manipulação foram 2,1 (1,4) e 2,5 (2,2), respectivamente. O grupo BTX A apresentou ligeiro aumento na amplitude de movimento (abertura da boca) 51,4 mm; enquanto os valores dos pacientes do grupo manipulação permaneceram constantes abrindo 52,4 mm.	3

Patel AA et al., (2017) USA	RDC/TMD. Músculos masseter,temporal e pterigoideo lateral	ECR cruzado duplo cego,placebo controlado	N=20; (ensaio cruzado em dois meses) Grupo BTXA n=20; Grupo controle n=20	Músculo Masseter 50 U/ temporal 25 U/ Pterigoideo lateral 10U DOSE TOTAL 170 U	basal,1 mês,2meses,3meses e 4 meses	cala VAS	Em 1 mês, o grupo placebo mostrou pouco efeito da injeção, enquanto houve queda estatisticamente significativa no escore do grupo BTX A. No segundo mês, os pacientes do grupo placebo relataram pouco alívio da injeção e foram cruzados para o grupo IncobotulinumtoxinA	3
--------------------------------	---	---	--	---	---	----------	---	---

Tabela 2: Qualidade metodológica e elegibilidade dos estudos dos ensaios clínicos (n=6), Cochrane Handbook.

Autor e Ano	Geração de Sequência da Randomização	Sigilo da Alocação	Mascaramento dos Participantes e Equipes	Mascaramento na Avaliação de desfecho	Dados Incompletos do desfecho	Relato seletivo de desfecho	Outras fontes de viesis	Classificação Cochrane
NIXDORF et al., (2002)	+	+	+	?	-	?	-	Qualidade Baixa
VON LINDERN et al., (2003)	?	?	?	+	?	?	?	Qualidade Baixa
KURTOGLU et al., (2008)	+	+	+	+	+	+	?	Qualidade Justa
ERNBERG et al., (2011)	+	+	+	+	+	+	+	Qualidade Boa
GUARDANARDINI et al., (2012)	?	?	?	?	+	?	+	Qualidade Baixa
PATEL et al., (2017)	+	+	?	?	-	+	-	Qualidade Baixa

Baixo risco [+], Alto risco [-], Risco obscuro [?].

Tabela 3 - BTX A versus PLACEBO para DTM. Base de Dados de Revisões Sistemáticas da Cochrane [2019].

Ne dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Avaliação				Ne de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
			Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	BTX-A	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
PAIN - 1 MONTH												
3	ensaios clínicos randomizados	grave	muito grave	muito grave	muito grave	forte associação todos os potenciais fatores de confusão reduziriam o efeito demonstrado gradiente de dose-resposta	34	30	-	SMD 0.57 menor (1.15 menor para 0.01 mais alto)	⊕○○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
PAIN - 2,3,4 MONTHS												
3	ensaios clínicos randomizados	grave	muito grave	muito grave	muito grave	forte associação todos os potenciais fatores de confusão reduziriam o efeito demonstrado gradiente de dose-resposta	32	28	-	SMD 0.13 menor (0.93 menor para 0.68 mais alto)	⊕○○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
EFEITOS ADVERSOS - 1 MÊS												
5	ensaios clínicos randomizados	grave	grave	muito grave	muito grave	forte associação todos os potenciais fatores de confusão reduziriam o efeito demonstrado gradiente de dose-resposta	10/104 (9.6%)	5/70 (7.1%)	não estimável	10 menos por 1.000 (de 60 menos para 40 mais)	⊕○○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
EFEITOS ADVERSOS - 3 MESES												
2	ensaios clínicos randomizados	muito grave	muito grave	não grave	muito grave	forte associação todos os potenciais fatores de confusão reduziriam o efeito demonstrado gradiente de dose-resposta	12/22 (54.5%)	6/19 (31.6%)	RR 1.45 (0.77 para 2.75)	142 mais por 1.000 (de 73 menos para 553 mais)	⊕○○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO

CI: Confidence interval; SMD: Standardised mean difference; RR: Risk ratio

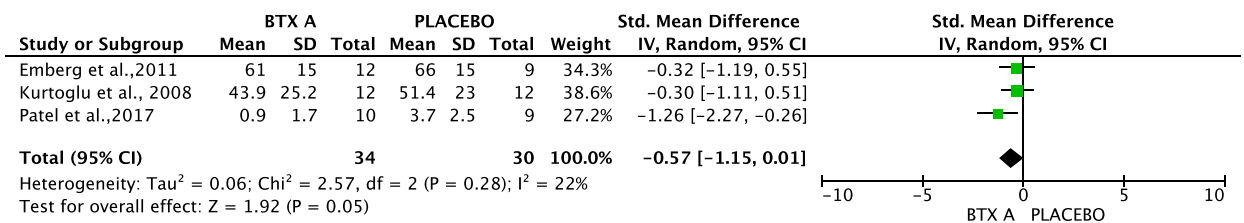


Figura 2. BTX A versus Placebo no controle da dor após 1 mês de randomização.

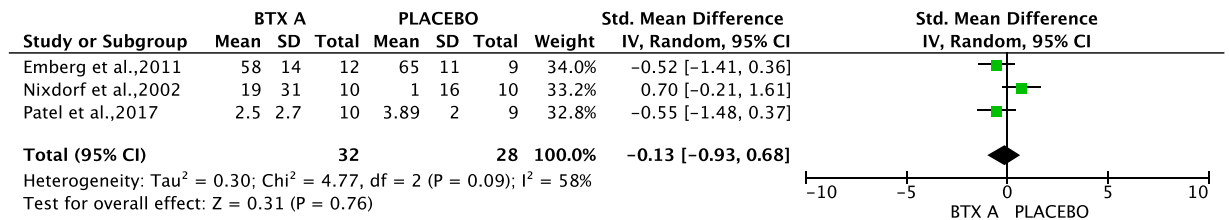


Figura 3. BTX A versus Placebo no controle da dor após 2,3 e 4 meses após a randomização.

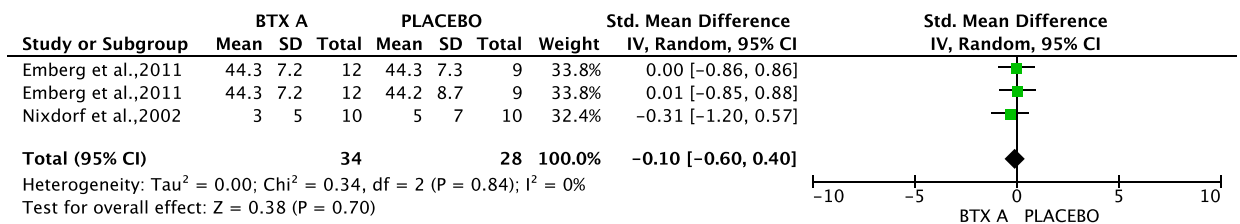


Figura 4. BTX A versus Placebo no controle do movimento mandibular após 1,2 e3 meses após a randomização.

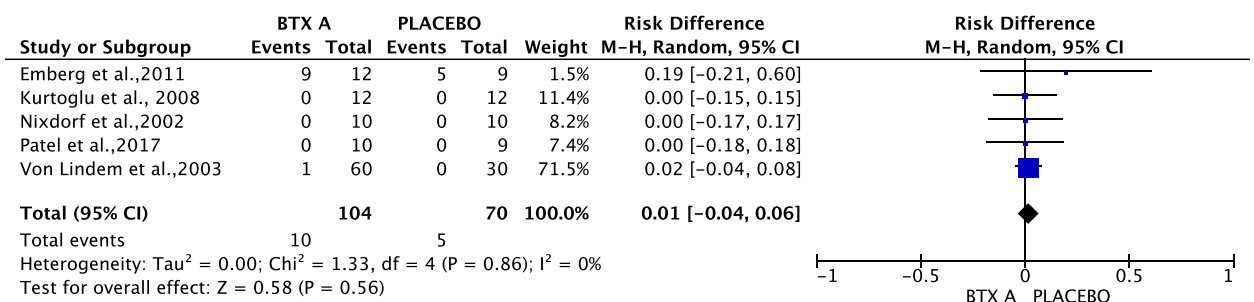


Figura 5. BTX A versus Placebo no controle de eventos adversos após 1 mês de randomização

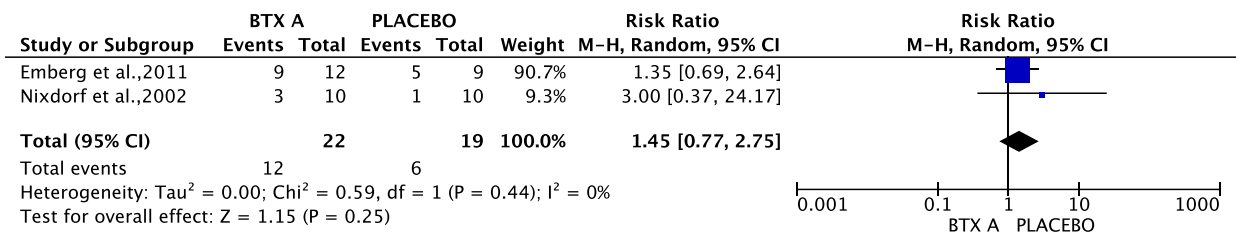


Figura 6. BTX A versus Placebo no controle de eventos adversos após 3 mês de randomização

Tabela 4 - Dose por músculo e classificação segundo Dressler et al.,(2005)

Autor e Ano	TEMPORAL DIREITO	TEMPORAL ESQUERDO	DOSE	MASSETER DIREITO	MASSETER ESQUERDO	DOSE	PTERIGOIDEO MEDIAL	PTERIGOIDEO LATERAL
NIXDORF et al., (2002)	25U	25U	ALTA (25U)	50U	50U	MÉDIA (50U)	-	-
VON LINDERN et al., (2003)	35U/3	35U/3	BAIXA (10U)	35U/3	35U/3	BAIXA (30U)	35U/3	-
KURTOGLU et al., (2008)	20U	20U	MÉDIA (20U)	30U	30U	BAIXA (30U)	-	-
ERNBERG et al., (2011)	-	-	-	50U	50U	MÉDIA (50U)	-	-
GUARDA-NARDINI et al., (2012)	60U	60U	ALTA (25U)	90U	90U	ALTA (75U)	-	-
PATEL et al., (2017)	25U	25U	ALTA (25U)	50U	50U	MÉDIA (50U)	-	10U

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foi observado um ponto relevante “quanto à relação dose - efeito e dose - duração da droga, indicando que doses mais altas apresentam maior índice de efeitos colaterais locais”. Quanto aos locais de aplicação, os alvos dentro do músculo foram a placa motora das fibras musculares e as fibras do fuso muscular . intrafusais. Na comparação com outras intervenções, a BTX A não se mostrou superior no controle da dor e alteração da amplitude de movimento, assim é possível concluir que na relação custo benefício, outras terapias mostram-se menos dispendiosas e tratamentos únicos podem falhar devido a comportamentos, atitudes e estilos de vida de longa data que acompanham a condição crônica dos pacientes. Faz-se necessário portanto, determinar o nível de complexidade e extensão das comorbidades em cada indivíduo antes do tratamento e adequar a complexidade individual à estratégia desse tratamento.

REFERÊNCIAS

1. KLEIN A W. Complications, Adverse Reactions, and Insights With the Use of Botulinum Toxin. *Dermatol Surg.* 2003; 29 (5): 549 - 56.
2. Nagi R et al. Botulinum toxin in the management of head and neck. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2017 Apr; 123 (4): 419 - 428.
3. Ernberg et al. Efficacy of botulinum toxin type A for treatment of persistent myofascial TMD pain: A randomized, controlled, double- blind multicenter study. *PAIN.* 2011; 152: 1988– 1996
4. Caleo M et al. A reappraisal of the central effects of botulinum neurotoxin type A: by what mechanism? *J. Neurochem.* 2009; 109: 15– 24
5. Truong D., Dressler D., Hallett M. *Manual of Botulinun Toxin Therapy.* 2009; www.cambridge.org/9780521694421
6. Von Lindern JJ., Niederhagen B., Berge S., Appel T. Type A botulinum toxin in the treatment of chronic facial pain associated with masticatory hyperactivity. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003; 61: 774- 778

7. Aoki R, Francis J. Updates on the antinociceptive mechanism hypothesis of botulinum toxin A. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2011; 17: S28- S33
8. Patel et al. IncobotulinumtoxinA Injection for Temporomandibular Joint Disorder: A Randomized Controlled Pilot Study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* . 2017 Apr; 126(4): 328- 333. doi: 10.1177/0003489417693013
9. Mense S et al. Neurobiological basis for the use of botulinum toxin in pain therapy *J Neurol*. 2004; 251: 1/1– 1/7
10. Mense S., Simons DG., Russell IJ. Dor muscular natureza, diagnóstico e tratamento. Dor miofascial causada por pontos gatilho. Ed 1ª São Paulo: Editora Manole, 2008
11. Sessle B., Lavigne GL., Lund JP., Dubner R. Dor Orofacial. Da Ciência Básica à Conduta Clínica. 2ª ed. São Paulo: Quintessence editora Ltda., 2010
12. Simons DG., Travell JG., Simons LS. Dor e disfunção miofascial. Manual dos Pontos - Gatilho. Vol 12ª ed, Porto Alegre: Artmed, 2005
13. Dall'Antonia M., Oliveira Netto RM., Sanches ML., Guimarães AS. Jaw muscles myofascial pain and botulinum toxin. *Rev Dor*. São Paulo, 2013; 14 (1): 52– 7
14. Laskin, DM. Etiologia da síndrome da disfunção da dor. *The Journal da American Dental Association*, 1969; 79 (1), 147-153.
15. McNeil C., Mohl ND, Rugh JD e Tanaka TT. Distúrbios temporomandibulares: diagnóstico, gestão, educação e pesquisa. *The Journal American Dental Association*. 1990; 120 (3): 253– 263
16. Leresche L. Epidemiology of temporomandibular disorders: implications for the investigation of etiologic factors. *Rev Oral Biol Med*. 1997; 8 (3): 291– 305
17. Edwards RR et al. Patient phenotyping in clinical trials of chronic pain treatments: IMMPACT recommendations. *Pain*. 2016; Sep; 157 (9): 1851 – 1871
18. Guarda-Nardini L et al. Efficacy of Botulinum Toxin in Treating Myofascial Pain in Bruxers: A Controlled Placebo Pilot Study . *Cranio*. 2008; 26 (2): 126 - 35
19. Armijo- Olivo S, Pitance L, Singh V, Neto F, Thie N Michelotti A. Effectiveness of Manual Therapy and Therapeutic Exercise for Temporomandibular Disorders: Systematic Review and Meta- Analysis. *Phys Ther*. 2016; 96 (1): 9- 25 .

20. Manfredini D., Guarda- Nardini L M., Winocur E., Piccotti F., Ahlberg J., Lobbezoo F. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: a systematic review of axis I epidemiologic findings. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011; 112: 453- 462
21. Pedroni CR., Oliveira AS., Guaratini MI. Prevalence study of signs and symptoms of temporomandibular disorders in university students. *Journal of Oral Rehabilitation* 2003; 30: 283– 289
22. De Wijer A., De Leeuw JR., Steenks MH., Bosman F. Temporomandibular and cervical spine disorders. Self report sign and symptoms, *Spine (Phila Pa 1976)* 1996; 15; 21 (14): 1638– 46
23. Nicolakis P., Erdogmus B., Kopf A., Djaber-Ansari A., Piehslinger E., Fialka-Moser V. Exercise therapy for craniomandibular disorders. *Arch Phys Med Rehabil.* 2000;81(9):1137-42.
24. IASP 2009. Disponível em <https://www.iasp-pain.org/Advocacy/Content.aspx?ItemNumber=1101>
25. Kafas P., Leeson R. Assessment of pain in temporomandibular disorders: the bio- psychosocial complexity. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2006; 35 (2): 145 -9
26. Nassif NJ., Al- Salleeh F., Al - Admawi M. The prevalence and treatment needs of symptoms and signs of temporomandibular disorders among young adult males. *J Oral Rehabil.* 2003; 30 (9): 944 - 50
27. Magnusson T., Egermark I., Carlsson GE. A longitudinal epidemiologic study of signs and symptoms of temporomandibular disorders from 15 to 35 years of age. *J Orofac Pain.* 2000; 14 (4): 310- 9
28. Biasotto- Gonzalez DA., Mendes PCC., Jesus LA., Martins MD . Qualidade de vida em portadores de disfunção temporomandibular– um estudo transversal. *Rev Inst Ciênc Saúde.* 2009; 27 (2 : 128 - 32
29. Rodrigues- Bigaton D., Berto R., Oliveira AS., & Bérzin., F . A hiperatividade do músculo mastigatório ocorre em indivíduos com desordem temporomandibular? *Revista Brasileira de Ciências Orais.* 2016; 7 (24): 1497- 1501
30. Gomes NCMC., Berni Schwarzenbeck KCS., Packer AC., Rodrigues- Bigaton D. Efeito da estimulação elétrica de alta voltagem catódica sobre a dor em mulheres com DTM. *Rev. bras. fisioter.* 2012; 16: 10– 15

31. Austral Bjordal JM ., Couppé C. , Chow RT., Tunér J., Ljunggren EA. Uma revisão sistemática da terapia a laser de baixa intensidade com doses específicas para localização para dor decorrente de distúrbios articulares. *Journal of Physiotherapy*. 2003; 49: 107- 116
32. Fikácková H., Dostálová T., Navrátil L e Klaschka J. Eficácia da Terapia a Laser de Baixo Nível em Desordens da Articulação Temporomandibular: Um Estudo Controlado por Placebo. *Photomedicine and Laser surgery*. 2007; 25 (4): 297- 303
33. Amaral AP., Politti F., Hage YE., Arruda EE., Amorin CF., Biasotto-Gonzales DA. Efeito imediato da mobilização mandibular inespecífica sobre o controle postural em indivíduos com disfunção temporomandibular: ensaio clínico controlado, randomizado, simples cego. *Braz J Phys Ther*. São Carlos. 2013; 17 (2): 121- 7
34. Porporatti AL., Costa YM ., Conti Réus J., Stuginski - Barbosa J., Conti PCR., Velly AM., De Luca Canto G. Placebo and nocebo response magnitude on temporomandibular disorders related- pain: a systematic review and meta-analysis. *Running Head: Placebo on TMD: a meta- analysis. J Oral Rehabil*. 2019; Jun 3. doi: 10.1111/joor.12827
35. Friction J et al. Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials Evaluating Intraoral Orthopedic Appliances for Temporomandibular Disorders. *orofacial J pain*. 2010; 24 (3): 237– 54
36. Okeson, JP. Tratamento das desordens temporomandibulares e oclusão / Jeffrey P. Okeson; [tradução Roberta Loyola Del Caro... et al.]- Rio de Janeiro: Elsevier, 2008- Rio de Janeiro: Elsevier, 2008
37. Nixdorf DR., Heo G., Major PW: Randomized controlled trial of botulinum toxin A for chronic myogenous orofacial pain. *Pain* 2002; 99: 465– 473
38. Kurtoglu C., Gur OH., Kurkcu M., Sertdemir Y., Guler- Uysal F., Uysal H. Effect of botulinum toxin A in myofascial pain patients with or without functional disc displacement. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66: 1644– 51
39. Guarda-Nardini L , Stecco A , Stecco C , Masiero S , Manfredini D . Myofascial Pain of the Jaw Muscles : Comparison of Short - Term Effectiveness of Botulinum Toxin Injections and Fascial Manipulation Technique Cranio . 2012 ; 30 (2) : 95 – 102

40. Moher D., Hopewell S., Schulz KF., Montori V., Gotzsche PC., Devereaux PJ. Consort 2010 explanation and elaboration : up dated guidelines for reporting parallel group randomized trials . BMJ 2010 ; 340 – 869
41. RAYYAN - A web and mobile app for systematic reviews
42. Fonseca DM., Bonfante G., Valle AL., Freitas SFT. Diagnosis of the craniomandibular disfunction through anamnesis. RGO. 1994 ; 42: 23 - 8. Disponível em: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/>
43. Schiffman EL., Ohrbach R., Truelove EL., Tai F., Anderson GC., Pan W., Gonzalez YM., John MT., Sommers E., List T., Velly AM., Kang W., Loo kJO. The research diagnostic criteria for temporomandibular disorders. V: methods used to establish and validate revised Axis I diagnostic algorithms . J . Orofac Pain. 2010; 24: 63– 78
44. Dashtipour K., Chen JJ., Espay AJ., Mari Z., Ondo W. Conversão da dose de OnabotulinumtoxinA e AbobotulinumtoxinA: Uma Revisão Sistemática da Literatura. Distúrbios do Movimento Prática Clínica. 2015; 3 (2): 109– 115
45. Lee WK el al. Recomendações anatômicas para injeção segura de toxina botulínica no músculo temporal: uma abordagem reproduzível e simplificada. 2017; Anatomia Cirúrgica e Radiológica, 39 (3): 263- 269

Quadro 1 – STROBE

STROBE	
10) Indica o desenho do estudo no título ou no resumo, com termo comumente utilizado ?	
0= Não	
1=Sim	
11) Detalha o referencial teórico e as razões para executar a pesquisa?	
0= Não	
1=Sim	
12) Descreve os objetivos específicos, incluindo quaisquer hipóteses pré-existentes?	
0= Não	
1=Sim	
13) Apresenta, no início do artigo, os elementos-chave relativos ao desenho do estudo?	
0= Não	
1=Sim	
14) Descreve o contexto, locais e datas relevantes, incluindo os períodos de recrutamento, exposição, acompanhamento (follow-up) e coleta de dados.	
0= Não	
1=Sim	
15) Define claramente todos os desfechos, exposições, preditores, confundidores em potencial e modificadores de efeito. Quando necessário, apresente os critérios diagnósticos.	
0= Não	
1=Sim	
16) Especifica todas as medidas adotadas para evitar potenciais fontes de vies.	
0= Não	
1=Sim	
17) Explica como foram tratadas as variáveis quantitativas na análise. Se aplicável, descreva as categorizações que foram adotadas e porque.	
0= Não	
1=Sim	
18) Descreve as características dos participantes (ex: demográficas, clínicas e sociais) e as informações sobre exposições e confundidores em potencial. Indique o número de participantes com dados faltantes para cada variável de interesse.	
0= Não	
1=Sim	
19) Descreve outras análises que tenham sido realizadas. Ex: análises de subgrupos, interação, sensibilidade.	
0= Não	
1=Sim	
20) Resume os principais achados relacionando-os aos objetivos do estudo.	
0= Não	
1=Sim	
21) Apresenta as limitações do estudo, levando em consideração fontes potenciais de vies ou imprecisão. Discuta a magnitude e direção de vieses em potencial.	
0= Não	
1=Sim	
22) Apresenta uma interpretação cautelosa dos resultados, considerando os objetivos, as limitações, a multiplicidade das análises, os resultados de estudos semelhantes e outras evidências relevantes.	
0= Não	
1=Sim	
23) Discute a generalização (validade externa) dos resultados.	
0= Não	
1=Sim	

QUADRO 2 - ESCALA JADAD

ESCAJA JADAD - AVALIAÇÃO DO ENSAIO CLÍNICO

Um ponto para cada resposta positiva

0 pontos para cada resposta negativa

Há descrição da randomização ?

Há descrição dos vedamentos ?

Há descrição das perdas de seguimento ?

Mais um ponto para cada, se houver :

a) Randomização apropriada.

b) Vedamento apropriado.

Menos um ponto, se houver :

a) Randomização inapropriada.

b) Vedamento inapropriado.

Jadad A.R.et al Control Clin Trials 17(1):1-12,1996

QUADRO 3 - CHECKLIST PRISMA



PRISMA 2009 Checklist

Block V 1

Section/topic	#	Checklist Item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	1
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	3
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	4
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	4
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	N/A
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	5
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	5
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	5
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	5 - 6
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	6
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	6
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	6
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	6
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	N/A
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	6
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	N/A
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	6 - 7
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	7 - 11
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	(Table e-1)
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	7 - 11
Synthesis of results	21	Present main results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	N/A
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see item 15).	(Table e-1)
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see item 16]).	N/A
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	13 - 16
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	16
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	16
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	2

Anexo 4 - TERMOS MeSH
ESTRATÉGIA DE PESQUISA

Disorders, Temporomandibular Joint; Disorder, TMJ; Disorders, TMJ; Joint Disorders, Temporomandibular; Joint Disorder, Temporomandibular; TMJ Disorder; Temporomandibular Disorder; Diseases, Temporomandibular Joint; Disorder, Temporomandibular; Disorder, Temporomandibular Joint; Temporomandibular Joint Disease; TMJ Disorders; Diseases, TMJ; Disorders, Temporomandibular; Temporomandibular Joint Disorder; Joint Disease, Temporomandibular; Disease, TMJ; TMJ Diseases; Temporomandibular Joint Diseases; Disease, Temporomandibular Joint; Temporomandibular Disorders; TMJ Disease; Joint Diseases, Temporomandibular; Temporomandibular Joint Dysfunction Syndrome; Myofascial Pain Dysfunction Syndrome, Temporomandibular Joint; Joint Syndrome, Temporomandibular; Syndrome, Temporomandibular Joint; Temporomandibular Joint Syndrome; Costen Syndrome; Syndrome, Costen's; Costen's Syndrome; Costens Syndrome; TMJ Syndrome; Syndrome, TMJ; Diseases, Jaw; Disease, Jaw; Jaw Disease. Botulinum Toxins; Botulin; Botulinum Toxin; Toxins, Botulinum; Toxins, Clostridium botulinum; Clostridium botulinum Toxins; Toxin, Botulinum; Botulinum Toxin Type A; Clostridium botulinum A Toxin; Botulinum Toxin Type A; Botulinum A Toxin; Botulinum Neurotoxin A; Toxin, Botulinum A; Neurotoxin A, Botulinum. Pain, Myofacial; Myofacial Pain; Face Pain; Pain, Face; Pain, Facial; Orofacial Pain; Pain, Orofacial; Craniofacial Pain; Pain, Craniofacial; Face Pain; Pain, Face; Pain, Facial; Orofacial Pain; Pain, Orofacial.