

Daniel Machado

**TOXINA BOTULÍNICA TIPO A PARA TRATAMENTO DA DOR MUSCULAR DA
DISFUNÇÃO TEMPOROMANDIBULAR: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Dissertação apresentada à Universidade
Metropolitana de Santos, para obtenção
do título de Mestrado Profissional em
Saúde e Meio Ambiente.

Orientadora: Prof^ª Dr^ª Elaine Marcílio Santos

Co-orientadora: Prof^ª Dr^ª Ana Luiza Cabrera Martimbiano

Santos, SP

2019

UNIVERSIDADE METROPOLITANA DE SANTOS
ÁREA DA SAÚDE

PROGRAMA DE MESTRADO PROFISSIONAL EM
SAÚDE E MEIO AMBIENTE

Reitora da Universidade: Renata Garcia de Siqueira Viegas

Pró-Reitora de Graduação, Pós-Graduação e Extensão: Elaine Marcílio Santos

Coordenador do Programa de Pós-Graduação: Gustavo Duarte Mendes

Daniel Machado

**TOXINA BOTULÍNICA TIPO A PARA TRATAMENTO DA DOR MUSCULAR DA
DISFUNÇÃO TEMPOROMANDIBULAR: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Presidente da Banca: Prof. Dra. Elaine Marcílio Santos

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª Dr^a Elaine Marcílio Santos

Prof^ª Dr^a Ana Luiza Cabrera Martimbiano

Prof. Dr Gustavo Duarte Mendes

Prof. Dr. Cássio Magalhães

Prof^ª Dr^a Sandra Kalil Bussadori

Machado, Daniel

Toxina Botulínica Tipo A para Tratamento da Dor Muscular da Disfunção Temporomandibular: Revisão Sistemática e Metanálise. /Machado, D – Santos – São Paulo, 2019, 75 f.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Metropolitana de Santos.

Programa de Pós-graduação de Mestrado Profissional em Saúde e Meio Ambiente

Título em inglês: Botulinum toxin type A for temporomandibular muscle pain: systematic review and metanalysis.

1. Disfunção temporomandibular; 2. Síndrome da Dor Miofascial; 3. Toxina botulínica tipo A; 4. Revisão Sistemática; 5. Odontologia Baseada em Evidências.

DEDICATÓRIA

Dedico e agradeço a Deus por me permitir viver, aos meus pais Daniel e Suzel Machado que me possibilitaram educação e formação, a minha irmã Cynthia Machado por crescer ao meu lado e a minha esposa Thayssa Machado, pessoa que me impulsionou, acreditou em mim e me fez ter certeza que eu podia ser quem eu quisesse, você é incansável na luta de me fazer ser uma pessoa melhor a cada dia. Minha eterna gratidão a tudo que faz por nós e por você existir na minha vida.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Renata Garcia de Siqueira Viegas, Reitora Acadêmica da UNIMES, que me incentivou e acreditou em mim.

À Profa. Dra. Elaine Marcilio Santos, minha orientadora, que de maneira brilhante me orientou, transmitindo seus conhecimentos com muita segurança e determinação.

À Profa. Dra. Ana Luiza Cabrera Martimbianco, minha co-orientadora, implacável no magnífico trabalho que realiza. Obrigado por ter me incentivado a finalizar este mestrado.

Ao Prof. Dr. Gustavo Duarte Mendes, Coordenador do Mestrado Profissional de Saúde e Meio Ambiente, pela dedicação em conduzir esse programa.

PRODUTO TÉCNICO

- Artigo Científico – O artigo gerado a partir desse estudo foi publicado recentemente na revista “*The Journal of Pain*”, em setembro de 2019⁽¹⁾ (**Anexo 3**).
- Transferência de Conhecimentos - Os resultados apresentados irão guiar os tratamentos dos pacientes da Clínica de Disfunções Temporomandibulares – DTMs no Curso de Odontologia da Universidade Metropolitana de Santos – UNIMES.
- Diretrizes para condução de novos estudos – Com base nos resultados dessa revisão sistemática e nas limitações e qualidade dos estudos incluídos, propomos diretrizes para a condução de um ensaio clínico randomizado futuro, que possa ser conduzido com um tamanho de amostra adequado e com parâmetros bem definidos e estruturados. Com base nesse estudo recomendamos seguir a metodologia proposta no **ítem 6** com a descrição de cada etapa do ensaio clínico randomizado, de acordo com as recomendações de relato do CONSORT ⁽⁹¹⁾.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	10
RESUMO	12
1. INTRODUÇÃO	13
1.1. OBJETIVO.....	14
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	15
2.1. Dor.....	16
2.2. Diagnóstico	21
2.3. Toxina Botulínica.....	24
3. MÉTODOS	31
3.1 Projeto do estudo.....	31
3.2 Critérios de elegibilidade	31
- Tipos de estudos.....	31
- Tipos de participantes.....	31
- Tipos de intervenções.....	32
3.3 Tipos de desfechos analisados.....	32
Desfechos primários.....	32
Desfechos secundários	33
3.4 Pesquisa dos estudos	33
3.5. Processo de seleção de estudos e extração de dados	34
3.6. Avaliação do risco de viés de estudos incluídos	35
3.7. Unidade de questões de análise, medidas de efeito de tratamento, análises e avaliação da heterogeneidade.....	35
3.8. Análises de Subgrupos	36
3.9. Avaliação da certeza da evidência	36
4. RESULTADOS.....	39
4.1 Resultados da pesquisa.....	39
4.2 Características dos estudos incluídos	41
4.3. Efeitos da intervenção	46
Comparação 1: Toxina botulínica tipo A (TXB-A) versus placebo.....	46
Intensidade da dor	46
Quaisquer eventos adversos	47
Abertura máxima da boca	48
Uso de medicação para dor	49

Comparação 2: TXB-A versus nenhum tratamento	50
Comparação 3: TXB-A versus manipulação facial	50
Comparação 4: TXB-A versus laserterapia de baixa potência (LLL)	50
Comparação 5: TXB-A versus tratamento convencional	51
4.4. Certeza da evidência	51
5. DISCUSSÃO	54
6. CONCLUSÃO	58
7. REFERÊNCIAS	63
ANEXOS	69
Anexo 1 -	69
Anexo 2 -	69
Anexo 3 -	73

LISTA DE ABREVIATURAS

RS	Revisão Sistemática
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
TXB-A	Toxina Botulínica tipo A
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
EMBASE	Excerpta Medica Database
BBO	Bibliografia Brasileira de Odontologia
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
OMS	Organização Mundial da Saúde
DM	Diferença média (<i>mean difference</i>)
IC	Intervalo de confiança (<i>confidence interval</i>)
I ²	Teste estatístico para heterogeneidade
DMP	Diferença média padronizada (<i>standard mean difference</i>)
IC 95%	Intervalo de confiança de 95%
Chi ²	Teste de qui-quadrado (<i>chi-square test</i>)
ATM	Articulação temporomandibular
DTM	Disfunção temporomandibular
CITS	Classificação internacional do transtorno do sono (<i>ICSD</i>)
EAV	Escala Analógica Visual
J/cm ²	Joules por centímetro quadrado
AsGaAl:	Arsênio de gálio e alumínio
mW	Milliwatts
nm	Nanômetro

U	Unidades
EUA	Estados Unidos da América
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
RDC/TM	Critérios diagnósticos da pesquisa para disfunção temporomandibular
mm	Milímetros
IV	Variância Inversa (<i>inverse variance</i>)
LBI	Laser de baixa intensidade
TLBI	Terapia a Laser de baixa intensidade
ICSD	Classificação internacional do transtorno do sono
M-H	Mantel-Haenszel
P	Valor de p (probabilidade de significância)
ppm	partes por milhão
OMS	Organização Mundial da Saúde
RevMan	Review Manager
RR	Risco Relativo
DP	Desvio Padrão (<i>standard deviation</i>)

RESUMO

Esta revisão sistemática investigou a efetividade e segurança da toxina botulínica tipo A (TXB-A) para a dor temporomandibular. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados (ECRs) publicados e em andamento, após ampla busca na literatura, em dez bases de dados, desde o início da busca em cada base de dados até 12 de fevereiro de 2019 (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, LILACS, BBO, Web of Science, Scopus, ClinicalTrials.gov, WHO e Open Grey). Incluímos 12 ECRs que compararam TXB-A versus intervenções inativas ou ativas. A TXB-A foi ligeiramente mais eficaz que o placebo na redução da dor em um mês: diferença média (DM) -1,74 pontos, 95% intervalo de confiança (IC) -2,94 a -0,54, 3 ECRs 60 participantes, $I^2 = 0\%$. No entanto, não houve diferenças significativas em três e seis meses. Os resultados da TXB-A foram semelhantes quando comparados a nenhum tratamento para redução da dor em três e seis meses. Porém, a TXB-A foi mais efetiva que o tratamento convencional e a fotobiomodulação, para redução da dor em um, seis e 12 meses, mas menos eficaz que a manipulação facial para redução da dor aos três meses. A TXB-A não foi associada a um aumento estatisticamente significativo no risco de eventos adversos. A certeza da evidência foi classificada como baixa e os resultados são insuficientes para suportar o uso da TXB-A para a dor temporomandibular. ECRs de alta qualidade são necessários para aumentar a confiança nas estimativas do efeito.

Palavras Chave: Disfunção temporomandibular; Síndrome da Dor Miofascial; Toxina botulínica tipo A; Revisão Sistemática; Odontologia Baseada em Evidências

1. INTRODUÇÃO

A dor temporomandibular é uma condição crônica que afeta negativamente a qualidade de vida e o bem-estar do indivíduo. Está frequentemente associada à hiperfunção dos músculos mastigatórios secundária a distúrbios específicos ou inespecíficos da articulação temporomandibular (ATM). Alguns fatores são considerados como potencialmente de risco, como por exemplo, histórico de trauma, má oclusão, carga excessiva do sistema mastigatório, hipermobilidade, hábitos parafuncionais, além de desordens anatômicas, psicossociais e/ou sistêmicas⁽²⁻⁴⁾.

Diante da etiologia multifatorial, a prevalência de dor temporomandibular é pouco relatada na literatura. Um estudo observacional realizado na Inglaterra com amostra de 2504 indivíduos mostrou que 10% apresentaram dor na região das têmporas, 6% na região pré-articular e 6% na região das articulações temporomandibulares. A prevalência dos sintomas foi maior em mulheres com idade entre 18 a 25 anos⁽⁵⁾. Em outro estudo observacional conduzido na Suécia com 137.718 indivíduos, 5,5% das mulheres e 1,8% dos homens relataram dor temporomandibular recorrente durante os movimentos da mandíbula⁽⁶⁾.

A dor apresenta-se localizada na região dos músculos mastigatórios, na região pré-auricular e/ou nas articulações temporomandibulares, e pode evoluir para a restrição do movimento mandibular e bloqueio articular. Ainda, é comum a ocorrência de episódios de cefaleia e cervicalgia dependendo do grau de envolvimento dos músculos adjacentes^(2, 7, 8). A dor de caráter progressivo correlaciona-se diretamente com o risco de piora dos sintomas e da função da articulação temporomandibular, por esta razão a proposta de relaxamento dos músculos envolvidos está entre as opções de tratamento⁽⁴⁾.

A toxina botulínica tipo A (TXB-A) tem sido amplamente utilizada com este propósito. Trata-se de uma neurotoxina potente derivada da bactéria *Clostridium*

Botulinum que atua de forma irreversível ao ligar-se nos terminais nervosos colinérgicos pré-sinápticos, levando à redução da atividade muscular. Além disso, a TXB-A parece agir sobre neuroreceptores como os neurotransmissores da dor e mediadores inflamatórios^(9, 10). O efeito da TXB-A dura em média três a seis meses, o que pode proporcionar um alívio prolongado da dor⁽³⁾. Entretanto, apesar da ampla discussão a respeito, ainda há controvérsias entre os estudos sobre os efeitos (benefícios e malefícios) do uso da TXB-A para o alívio da dor muscular. Uma revisão sistemática Cochrane mostrou não haver evidências conclusivas para apoiar ou refutar o uso da TXB-A no tratamento da dor miofascial nas regiões cervical, do ombro e lombar⁽¹¹⁾. Outra revisão relatou que, apesar do crescente uso da TXB-A na odontologia nos últimos anos, ainda não há consenso a respeito do efeito da aplicação nos músculos mastigatórios em pacientes com diagnóstico de bruxismo⁽¹²⁾.

1.1. OBJETIVO

Avaliar a efetividade e a segurança da TXB-A para o tratamento da dor temporomandibular muscular.

2. REVISÃO DA LITERATURA

Nem sempre a disfunção temporomandibular (DTM) apresentou essa nomenclatura. Em 1934, a DTM foi descrita como síndrome de Costen, a qual foi descoberta por um médico otorrinolaringologista James Costen, após relatos dos seus pacientes sobre dores localizadas na região auricular e pré auricular⁽¹³⁾. Em 1959, Shore propôs a nomenclatura de síndrome da disfunção da articulação temporomandibular (ATM), posteriormente Ramiford e Ash introduziram o termo síndrome da disfunção da ATM, já Bell propôs o termo desordens temporomandibulares. Por fim a ADA (American Dental Association) adotou o termo DTM ou desordem temporomandibular⁽¹³⁾.

A articulação temporomandibular (ATM) é uma estrutura específica do complexo craniomandibular altamente especializada que pode estar relacionada a função neurológica, ortopédica e musculoesquelética, originando as disfunções temporomandibulares (DTM). A relação de interdependência que a ATM mantém com várias estruturas do crânio e da face pode ser comprometida e acometida por manifestações patológicas isoladas ou envolvendo estruturas vizinhas que em conjunto constituem as disfunções temporomandibulares (DTM)⁽¹³⁾.

Difícilmente os sinais e sintomas relacionados à ATM ocorrem de forma isolada e podem incluir artromialgia facial, caracterizada por dor pré-auricular localizada na região da ATM, presença de ruídos articulares durante a execução das funções da mandíbula, distúrbios nos movimentos mandibulares, fraqueza ou hiperatividade dos músculos mastigatórios⁽¹³⁾.

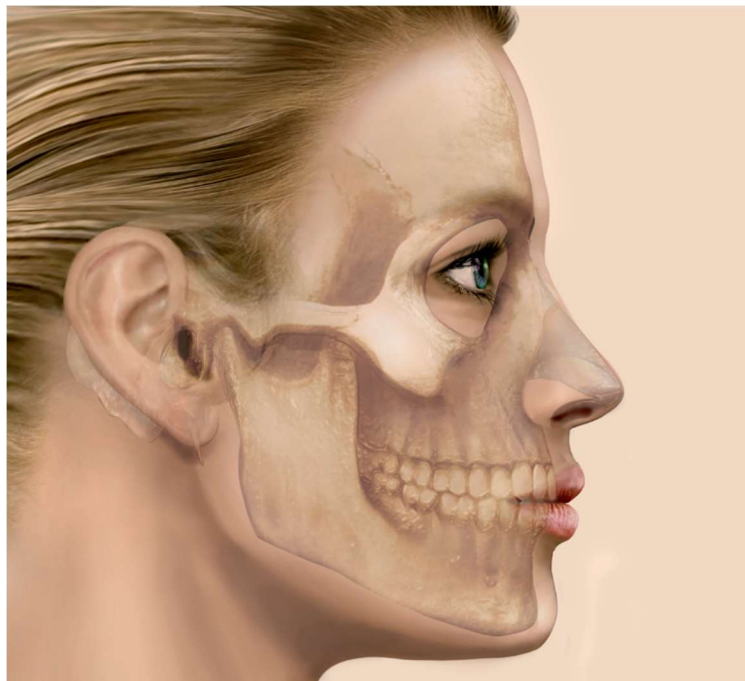


Figura 1: Articulação temporomandibular. Fonte: acervo pessoal

2.1. Dor

As condições de dor crônica representam um ônus significativo tanto para o indivíduo afetado quanto para a sociedade devido à sua característica incapacitante. Segundo Lövgren 2016 ⁽⁶⁾, muitos esforços têm sido destinados a fim de identificar fatores significativos que contribuem para a persistência dessa condição e que são portanto, necessários. O relato de dor nas regiões inervadas do trigêmeo, comumente denominadas de dor orofacial, dor maxilar ou dor relacionada à disfunção temporomandibular (DTM), é bastante comum, porém nem sempre tais relatos são incluídos nos estudos sobre dor, apesar de serem frequentes e incapacitantes para parte da população⁽¹⁴⁾. Além disso, a sensibilização nociceptiva periférica do nervo trigêmeo pode desencadear mecanismos centrais de sensibilização que podem ser persistentes⁽¹⁵⁾.

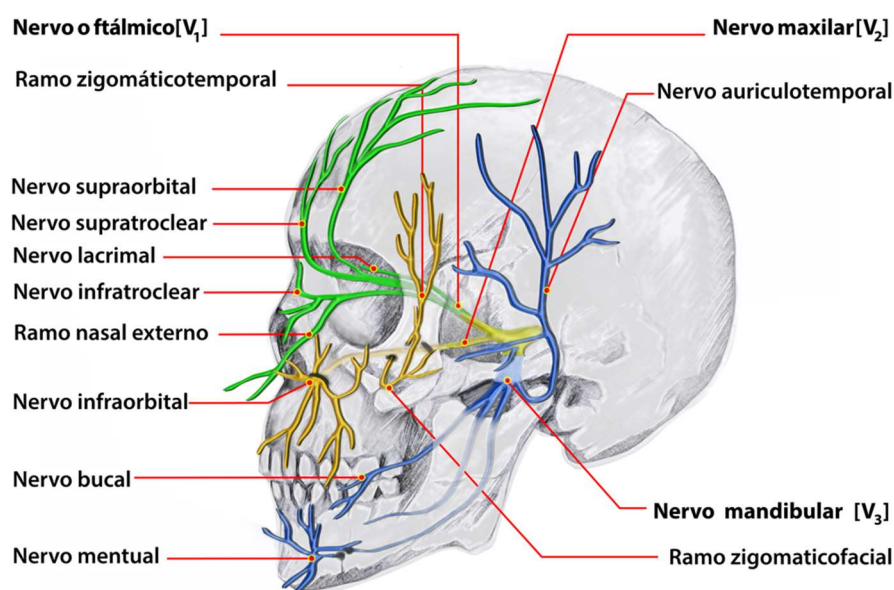


Figura 2: Nervo trigêmio Fonte: acervo pessoal.

Em um estudo transversal, incluindo indivíduos com grau variável de dor na coluna, observou-se uma relação de dose-resposta recíproca entre dor espinal e disfunção temporomandibular (DTM)⁽¹⁶⁾. Os sinais de DTM precederam o aparecimento dor espinal, e a presença de dor espinal precedeu o surgimento de dor mandibular e dores de cabeça, indicando a influência mútua entre inervação do trigêmio e espinal⁽¹⁷⁾. Em um estudo prospectivo anterior indivíduos com quadro algico inicial eram mais propensos a outra manifestação de dor durante o período de acompanhamento (*follow-up*)^(16, 17). Apenas alguns estudos epidemiológicos sobre a dor e a DTM observaram todas as idades. Em um estudo transversal conduzido na Inglaterra com 2504 participantes, 10% relataram dor ao redor das têmporas, 6% relataram dor à frente das orelhas e 6% relataram dor na região das articulações da mandíbula⁽⁵⁾.

A dor orofacial aguda é comumente causada por dor de dente, enquanto a dor orofacial de longa duração é relacionada principalmente a distúrbios musculoesqueléticos, ou seja, DTM^(5, 18). Estas dores orofaciais de longa duração

geralmente estão associadas a problemas físicos e sociais⁽¹⁹⁾, que dificultam as atividades normais diárias e podem resultar em ausências no trabalho⁽⁵⁾, causando impacto na qualidade de vida do indivíduo⁽¹⁴⁾. Vários estudos de base populacional observaram associações significativas entre DTM e comprometimento do estado geral de saúde⁽¹⁴⁾. É importante que novos estudos epidemiológicos de alta qualidade sejam conduzidos para avaliação da dor orofacial na população em geral, com adequação do tamanho da amostra, a fim de determinar precisamente a prevalência da dor e identificar fatores importantes associados^(5, 14).

No estudo de Lövgren 2016, o objetivo geral foi visualizar os indivíduos com sintomas indicativos de DTM, a fim de influenciar a tomada de decisão clínica relacionada à odontologia, examinando o estudo transversal de prevalência de disfunção temporomandibular, o quadro de dor e a função mandibular em homens e mulheres em toda a expectativa de vida e em que faixa etária a prevalência destes sintomas aumenta.⁽⁵⁷⁾ Além disso, avaliar a comorbidade entre DTM, dor e disfunção em adultos entre 20 e 69 anos de idade. A dor orofacial é bem comum e representa um problema de saúde significativo. A DTM pode ocorrer em todas as faixas etárias, porém sua maior incidência está entre 20 e 45 anos. Entre 15 e 30 anos as causas mais frequentes são de origem muscular. As mulheres são mais acometidas que os homens em uma proporção de cinco para um respectivamente⁽²⁰⁾.

A causa mais comum de dor orofacial crônica é a dor musculoesquelética, referida, na maioria das vezes, como desordens temporomandibulares (DTM) e envolvem os músculos mastigatórios ou a articulação temporomandibular (ATM)⁽⁸⁾.

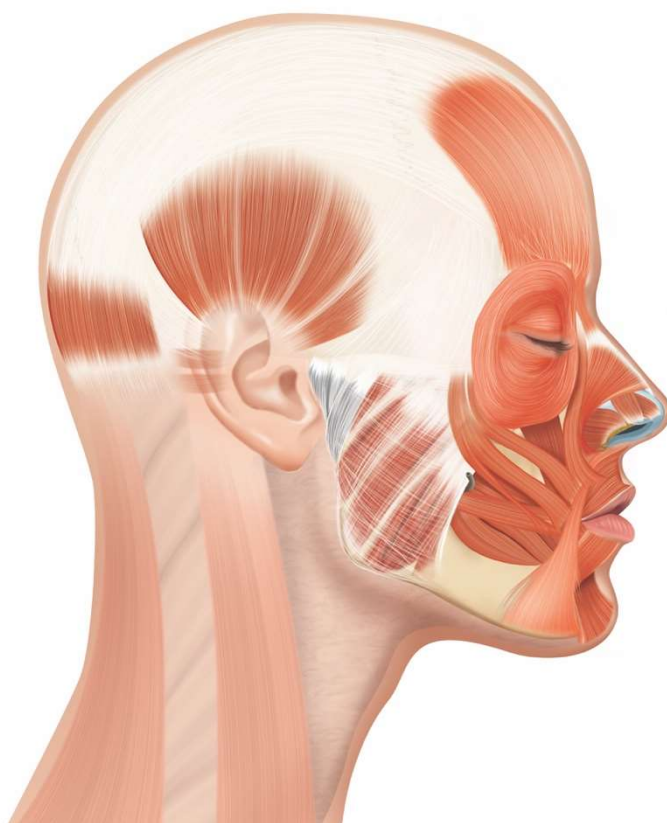


Figura 3: Musculatura facial Fonte: acervo pessoal.

Os sintomas comumente relacionados à DTM são a dor proveniente dos movimentos da mandíbula e o comprometimento da função mandibular. A DTM afeta cerca de 10% da população adulta em todo o mundo e afeta a qualidade de vida do indivíduo negativamente⁽¹⁴⁾.

A etiologia da DTM é considerada de origem multifatorial^(21, 22). Várias modalidades de tratamento inespecíficas, incluindo a farmacológica, tem sido propostas para tratamento da dor relacionada à DTM e também a outras dores orofaciais crônicas⁽²³⁾. O tratamento farmacológico é comum entre pacientes com dor orofacial⁽²⁴⁾, porém as evidências científicas são fracas e divergentes quanto a eficácia do tratamento farmacológico em pacientes com dor orofacial^(23, 25).

O sistema mastigatório é o sistema morfofuncional complexo de tecidos que interagem mutuamente formado por órgãos da boca, da face e do crânio, compondo uma unidade funcional controlada pelo sistema nervoso central, que é envolvido no ato da mastigação, na digestão inicial, na deglutição, na formação de sons, na respiração e participam das expressões faciais^(26, 27). Os componentes individuais deste sistema interagem entre si, criando um ambiente biológico complexo morfológico-funcional⁽²⁷⁾. Os arcos dentários, as articulações e os músculos da mastigação são elementos do sistema morfofuncional que estão intimamente relacionados tanto anatômica quanto topograficamente^(26, 27).

Como resultado da atividade parafuncional, pode ocorrer uma tensão muscular prolongada ao redor da articulação temporomandibular (ATM), dos músculos do suboccipital, da coluna cervical e, frequentemente, dos músculos da cintura escapular; observando-se uma sobrecarga da ATM. Esta sobrecarga da ATM normalmente é refletida em desgaste físico das superfícies incisal e oclusal dos dentes, em lesões cervicais, bem como em danos periodontais e atrofias⁽²⁸⁾. Estas mudanças patológicas podem ser muito extensas. Os distúrbios sistêmicos e sintomas externos do sistema mastigatório também incluem dor de cabeça, dor cervical e dores nas costas, dor de ouvido, zumbidos e distúrbios auditivos, hipertrofia dos músculos masseter e temporal, dando uma conformação à face do chamado “rosto quadrado”, dor na região dos músculos masseter e temporal, e um aumento na tensão e dor nos músculos da cintura escapular⁽²⁸⁾.

O sintoma mais comum da DTM que geralmente faz os pacientes procurarem por tratamento é a dor, podendo se manifestar como dores de cabeça, muitas vezes confundidas com enxaqueca, dores de cabeça e / ou dor facial. Em geral, pacientes com DTM são adultos, mas também pode ocorrer na infância⁽²⁹⁾. Geralmente isso é resultado da coexistência de pelo menos um dos fatores que o indivíduo dispõe para o

desenvolvimento desta desordem. Os mais comuns são os fatores oclusais, a suscetibilidade dos tecidos, problemas posturais e estresse que a longo prazo, causa tensão como resultado de uma incapacidade de adaptação ao rápido desenvolvimento cultural e social. Os problemas de DTM afetam aproximadamente 70 a 80% da população. Portanto, a DTM é um problema de saúde pública global ^(27, 28).

Alguns estudos consideram a causa mais comum de dor na DTM de etiologia articular, é o deslocamento anterior do disco intra-articular. As outras principais causas são as mesmas relacionadas às outras articulações do corpo como doenças degenerativas das articulações, artrite reumatoide, anquilose, neoplasias, infecções e traumas^(27, 30).

A dor miofascial está relacionada a maioria dos casos das DTMs e pode se manifestar de forma única ou em associação com desarranjos articulares. São considerados fatores etiológicos secundários a espasticidade muscular, a má oclusão, o bruxismo, a hiper mobilidade e comportamentos psicomotores individuais como, por exemplo, o excesso de goma de mascar^(27, 30).

2.2. Diagnóstico

Desde sua introdução em 1992, o Critérios de Pesquisa e de Diagnóstico para Disfunção Temporomandibular (RDC/DTM) tem sido usado para classificar pacientes com DTM com base no diagnóstico físico (Eixo I), na dor e no estado psicológico (Eixo II): 1 Este sistema permitiu a padronização dos critérios de diagnóstico para DTMs e foi validado para pesquisa e uso clínico; 2 A dor miofascial é o primeiro grupo de distúrbios sob o eixo de diagnóstico físico do (RDC/DTM) e é definido por 3 critérios principais:

- Relatório de dor em repouso ou durante a função,
- Dor à palpação em 3 ou mais locais definidos,

- Pelo menos 1 local doloroso palpável do mesmo lado que a percepção de dor do paciente.

A dor miofascial é ainda subclassificada em relação à limitação da abertura da boca. Em uma metanálise recente sobre a epidemiologia da dor miofascial, ficou evidente que metade dos pacientes portadores de DTM apresentam prevalência de distúrbios dolorosos miofasciais^(30, 31). O diagnóstico baseia-se na identificação de fatores desencadeantes, palpação de nódulos sensíveis, resposta de contração local e padrões específicos de referência de dor associados com cada ponto de gatilho da dor^(32, 33).

Os diagnósticos de distúrbios do sistema mastigatório baseiam-se no exame clínico do paciente e na ocorrência de características e valores assimétricos do ângulo de Bennett, que devem ser complementados com base em testes adicionais, como eletromiografia, cinetografia, ressonância magnética, axiografia, análise oclusal de T-scan e ultrassonografia^(30, 31, 34).

A hipertrofia benigna do músculo masseter é um achado clínico de etiologia incerta, caracterizada por um suave aumento de volume localizado próximo ao ângulo da mandíbula, que pode estar associada com a dor facial, podendo causar um efeito inestético e indesejável devido a proeminência visível do músculo hipertrófico. A etiologia tem sido atribuída a uma série de fatores, incluindo estresse emocional, bruxismo crônico, hiperfunção e parafunção massetérica e microtraumas⁽³⁵⁾. O aumento bilateral dos músculos masseteres é frequentemente acompanhado por dor, que pode ser intermitente podendo ser confundida com dor decorrente da glândula parótida⁽³⁵⁾. A limitação da abertura da boca foi relatada em alguns casos e particularmente onde os músculos são distônicos com tensão presente na região do músculo hipertrofiado⁽³⁵⁾. Também foi observado o desvio da linha média em alguns casos, bem como espasmo massetérico (hemi-mastigatório), sugerindo também que os músculos hipertrofiados da mandíbula

podem levar ao aumento da pressão na região temporomandibular, nas articulações (ATM), podendo gerar dor severa e disfunção temporomandibular ou a síndrome de disfunção (DTM) ⁽³⁵⁾.

O diagnóstico não pode ser baseado apenas em achados clínicos e a literatura recomenda maior investigação em pacientes com hipertrofia benigna bilateral do masseter que incluam exames complementares como radiografias padrão (não essenciais, mas complementares ao diagnóstico), tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM), ou ambos (exames de imagem são considerados como padrão ouro para confirmação de uma suspeita clínica), biópsia muscular, análise morfométrica, ultrassonografia, eletromiografia⁽³⁵⁾.

Diversas modalidades de tratamento foram relatadas na literatura com graus de sucesso e fracasso. Existem muitos relatos de opções de tratamento como o uso de ansiolíticos, relaxantes musculares e antidepressivos, restaurações dentárias e ajustes oclusais para corrigir contatos prematuros e maloclusões, remoção de hábitos parafuncionais com o uso de aparelhos ortopédicos, fisioterapia, laserterapia, acupuntura, injeções de toxina botulínica tipo A (TXB-A) no músculo masseter, redução volumétrica com o uso de radiofrequência, redução cirúrgica intraoral e extra-oral do tamanho do masseter, remoção do ângulo mandibular, neurectomia do músculo masseterico, do nervo e ressecção do coxim adiposo bucal⁽³⁵⁾.

Muitas vezes os exercícios terapêuticos têm sido empregados na reabilitação e prevenção da DTM, com o objetivo de aliviar a dor e melhorar a função dos músculos. Alguns trabalhos de revisão da literatura relatam que a fisioterapia no tratamento da DTM está inserida entre as terapias de suporte, com o intuito de reduzir ou eliminar sinais e sintomas, mantendo ou recuperando a atividade funcional⁽³⁶⁾. Em estudos com diagnóstico de DTM miogênica menos complexas os pacientes foram tratados com

orientações para autocuidado, com exercícios e placas interoclusais, sugerindo que, nos casos de maior complexidade, uma equipe multidisciplinar seja envolvida no tratamento^(35, 36).

Alguns estudos avaliaram várias intervenções fisioterapêuticas para o tratamento da DTM, e concluíram que os exercícios ativos, as mobilizações manuais, a correção postural em combinação com outras intervenções, como laserterapia, relaxamento e reeducação proprioceptiva podem ser mais eficazes do que o tratamento placebo ou que o uso de placas miorelaxantes⁽³⁵⁾.

Considerando a relevância e complexidade de tratamento da DTM e da dor, é primordial que novas comparações de tratamento sejam abordadas e avaliadas de maneira ampla para que possamos adotar novas abordagens terapêuticas⁽³⁵⁾.

2.3. Toxina Botulínica

A toxina botulínica tipo A (TXB-A) é um forte agente biológico e uma potente neurotoxina sintetizada por uma bactéria gram positiva, a *Clostridium botulinum*, organismo anaeróbico que atua no bloqueio da liberação de acetilcolina na junção neuromuscular, levando a uma diminuição da ação de contração do músculo⁽²⁸⁾. Existem sete tipos de toxina botulínica, especificados pelas letras de A a G, entre as quais a mais forte é a toxina botulínica tipo A (TXB-A). Em concentração específica possui potencial de toxicidade e pode causar sintomas de envenenamento - o chamado "botulismo"^(26, 28).

A Toxina botulínica foi descoberta em 1817 por um médico alemão, Justin Kerner, enquanto examinava um paciente que havia morrido em consequência de envenenamento por ingestão de uma salsicha mofada^(37, 38). O uso da toxina botulínica em medicina foi demonstrado, pela primeira vez, em 1981 por Alan Scott. Utilizando

injeções locais de toxina botulínica, conseguiu inativar seletivamente a espasticidade muscular no estrabismo^(37, 38).

Quando a (TXB-A) é injetada em um músculo, ela inibe o mecanismo neurotransmissor e produz a paralisia seletiva do músculo e subsequente atrofia. A duração do efeito da (TXB-A) é de três a quatro meses^(15, 38). Atualmente, apenas os sorotipos A e B (TXB-A e TxB-B) são aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) nos EUA para doenças com um componente neurológico^(37, 38). No Brasil, apenas o sorotipo A é aprovado pela ANVISA.

Presume-se que a toxina botulínica iniba o espasmo e o ciclo da dor bloqueando a liberação de acetilcolina, com uma duração do efeito de alguns meses, dando ao paciente uma oportunidade para que medidas conservadoras tradicionais de tratamento possam causar um impacto benéfico maior^(26, 39).

A (TXB-A) tem sido utilizada de forma eficaz no tratamento da distonia cervical, para espasticidade e linhas faciais hipercinéticas, e está emergindo cada vez mais como potencial tratamento da dor, para dor regional complexa, para a síndrome da dor miofascial (SDM), para tratar bruxismo, para distúrbios associados ao deslocamento do disco articular da ATM e deslocamento habitual da mandíbula e para cefaleias. ((26)163,167,169-171) A neurotoxina TXB- A produz efeitos relacionados ao enfraquecimento ou paralisia dos músculos esqueléticos devido ao seu mecanismo de ação nas terminações nervosas, causando “denervação funcional”^(26, 39).

A paralisia local causada pela ação da TXB-A é reversível. A regeneração dos neurônios ocorre após 2 a 4 meses e os músculos tratados com TXB-A são menos sensíveis à palpação⁽⁴⁰⁾. Seu efeito fornece a possibilidade de inativar uma hiperatividade muscular sem afetar músculos não sujeitos a espasticidade ou aqueles que sua inativação é desejável. Seu efeito reversível apresenta-se como um fator de segurança e o número de

efeitos colaterais é insignificante⁽⁴¹⁾. No tratamento da espasticidade a TXB-A fornece uma chamada "janela terapêutica" para a realização de tratamentos complementares como, por exemplo, a fisioterapia durante os meses seguintes à aplicação da TXB-A em doses adequadas, a TXB-A reduz a tensão muscular sem enfraquecer o músculo, e cria uma boa situação para restaurar sua função. Não causa nenhum efeito permanente ao músculo como dor, necrose ou inflamação do músculo após a injeção e o órgão neuromuscular retorna a sua condição normal^(26, 41, 42).

Existem evidências disponíveis em diferentes desenhos de estudos, sugerindo que a toxina botulínica tem potencial para tratamento da dor miofascial⁽⁴³⁾. Porém, outros estudos incluindo participantes com distúrbios de dor cervical, sugeriram que não houve melhora significativa nos participantes que fizeram aplicação da (TXB-A) comparados ao placebo⁽⁴⁴⁾. A toxina botulínica é uma substância química potente e seu mecanismo de ação promove o bloqueio da comunicação entre nervos e músculos, inibindo as contrações musculares nos músculos onde os pontos-gatilho estão localizados, o que pode resultar em alívio da dor^(11, 42-44).

Devido aos seus efeitos neurotóxicos, o uso de TXB-A requer registros bem específicos, que incluem informações sobre a condição dos músculos antes do tratamento, determinação do objetivo do tratamento, especificações da TXB-A utilizada, a dose, a reconstituição e os nomes dos músculos envolvidos, a quantidade do medicamento injetado por músculo e o número de pontos de injeção⁽²⁶⁾.

Durante a segunda metade da década de 1990, as injeções de toxina botulínica tipo A foram introduzidos como tratamento para disfunções temporomandibulares (DTM)⁽²⁶⁾. Os pacientes com quadros agudos, subagudos ou de dor crônica em casos de DTM, relataram alívio da dor frente a esta nova abordagem de tratamento o que foi

encorajador para o tratamento da DTM e de outras dores crônicas semelhante como as síndromes dolorosas funcionais^(26, 42, 45).

A DTM é uma disfunção com características específicas de dor e sintomas que estão além do controle de intervenções tradicionais. Há um déficit de tratamentos eficazes disponíveis para pacientes com dor crônica e isso pode resultar em debilitação grave e significativa na qualidade de vida dos indivíduos que sofrem com a dor crônica⁽²²⁾. As abordagens e respostas aos tratamentos para problemas de DTM em geral são bem diferentes, especialmente se considerados os efeitos terapêuticos para dor aguda versus dor crônica⁽⁴⁶⁾. Assim, é imperativo identificar novas estratégias terapêuticas para tratar tanto pacientes com dor aguda quanto a dor crônica^(42, 46).

O efeito terapêutico que a TXB-A exerce tem sido aproveitado com sucesso para tratar um grande número de problemas clínicos incluindo distúrbios do movimento, hiperidrose focal, ritides, dor urológica, síndromes, e enxaquecas^(21, 27, 47). O uso da TXB-A para tratamento tanto da dor aguda quanto crônica centralizada na DTM é uma extensão lógica da sua utilidade clínica^(21, 38, 48), embora os mecanismos exatos de como isso pode ocorrer ainda não tenham sido completamente esclarecidos^(21, 27, 46-49).

O tratamento com toxina botulínica é contra-indicado durante a gravidez e lactação, em pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da droga (especialmente hipersensibilidade a albumina humana), durante uma infecção ou inflamação da área onde as injeções de TXB-A serão administradas, em pacientes com distúrbios de condução músculo-esqueléticas, em distúrbios musculares primários (distrofia muscular, neuromiopia congênita, miopatias, distúrbios miotônicos, mitocondriais, miopia e músculo primário não especificado ou outras desordens). Também é contraindicado em pacientes que estejam sendo tratados com antibióticos aminoglicosídeos, ciclosporina, D-penicilamina, tubocurarina, pancurônio, galamina,

succinilcolina, cloroquina ou hidroxicloroquina⁽²¹⁾. Devido a hemaglutinina, o risco de transmissão de um vírus e infecção não pode ser completamente eliminado. Antes da aplicação do medicamento, a disponibilidade de medicamentos antialérgicos deve ser assegurada⁽²⁶⁾.

Apesar de não haver um consenso para tratamento de distúrbios de dor miofasciais a TXB-A tem sido usada para tratamento de um amplo espectro de condições que envolvem espasmos e hiperatividade muscular, incluindo blefarospasmo, estrabismo, distonia cervical, espasticidade do membro superior e mais recentemente, da incontinência urinária da bexiga. O mecanismo da ação da TXB-A estabelecido é a inibição da liberação de acetilcolina nas terminações nervosas motoras resultando em diminuição da contração muscular. Talvez o tratamento mais comum e conhecido com a TXB-A seja o tratamento da glabella dinâmica e das linhas de expressão. Milhões de pacientes passam por este procedimento todos os anos embora o efeito analgésico da TXB-A tenha sido o primeiro documentado⁽³⁴⁾. Algumas evidências baseadas em estudos sugerem que os efeitos analgésicos da TXB-A são mediados pela inibição da liberação de substância P e glutamato, que ocorre em uma concentração menor do que a necessária para diminuir a força muscular⁽³⁴⁾.

Embora a fisiopatologia da dor miofascial permaneça incerta, muitas teorias foram postuladas. Dentre as mais aceitas temos que a dor miofascial tem origem no músculo esquelético hiperativo ou banda (s), também conhecida como ponto de gatilho da dor, (*trigger-points*), que atua como uma referência central de convergência para o desenvolvimento do padrão da dor. Tais pontos de gatilho podem resultar de trauma, tensão, uso excessivo ou microtraumas repetitivos⁽⁵⁰⁾.

Muitas modalidades de tratamento foram defendidas para inibir, estabilizar ou reverter essa hiperatividade muscular, variando de terapias conservadoras, como calor,

fisioterapia e terapia com splint a medidas de tratamentos mais invasivos como medicamentos orais, injeções musculares diretas, ou agulhamento seco. Embora todos estes tenham demonstrado algum grau de sucesso, todos apresentaram potenciais complicações. O uso de talas ortopédicas, e de placas miorelaxantes ou placas de mordida, tem sido indicados para o tratamento de bruxismo e dor facial relacionada à hiperatividade muscular⁽³⁴⁾.

As placas de mordida são indicadas para promover o equilíbrio neuromuscular eliminando interferências oclusais, alterando a propriocepção das fibras periodontais modificando a percepção dos aferentes dos músculos da mastigação envolvidos nos movimentos mandibulares^(51,52). A eficácia desses dispositivos orais permanece discutível, foram reportados efeitos colaterais como aumento da atividade muscular, aumento da carga na articulação temporomandibular e no posicionamento alveolar dos dentes. Além disso, a variabilidade no *design* desses dispositivos pode contribuir para o sucesso ou insucesso do tratamento com posteriores complicações⁽⁵¹⁻⁵³⁾.

Vários estudos que investigaram o uso da TXB-A para o tratamento da dor miofascial, relataram melhora da dor miofascial e dos sintomas de dor de cabeça tensional após 2 aplicações de TXB-A, com 4 semanas de intervalo. Foram realizadas injeções de TXB-A nos músculos trapézio e esplênio da cabeça⁽³⁹⁾.

Freund et al., 1999 encontraram melhora estatisticamente significativa da dor, da sensibilidade, da função e da abertura de boca em um estudo coorte de 46 pacientes com um *follow-up* de 8 semanas em um ECR duplo-cego de 20 pacientes, relatando uma melhora estatisticamente significativa nos espasmos musculares, comparando a aplicação de TXB-A versus anestésico local, medido pela escala visual analógica (EVA)⁽³⁸⁾.

Porta, 2000, comparou os efeitos da TXB-A à aplicação de anestésico local do tipo esteroide em um estudo simples cego de 40 pacientes com dor miofascial que

relataram uma melhora estatisticamente significativa 60 dias após a aplicação, no grupo TXB-A⁽⁵⁴⁾.

Um ECR duplo-cego comparando TXB-A ao placebo houve melhora na dor estatisticamente significativa após a aplicação da TXB-A em comparação com placebo de solução salina, apesar de algum retorno da atividade do músculo⁽⁵⁵⁾.

Alguns ensaios clínicos, no entanto, não conseguiram demonstrar o benefício da TXB-A para pacientes com dor miofascial⁽⁵⁶⁾, não apresentando melhora estatisticamente significativa na dor miofascial em resposta às injeções de TXB-A. No entanto, é relevante observar a alta taxa de abandono de 33%, e que apenas 10 pacientes completaram o estudo. Isso diminuiu o poder estatístico desse estudo. Além disso, embora os músculos masseter e temporal tenham recebido as injeções de TXB-A, os locais padronizados não foram correlacionados com os sintomas do paciente⁽³⁴⁾.

A realização de ECR bem conduzidos é essencial para estabelecer um efeito terapêutico, porém poucos estudos foram realizados para tratar a dor miofascial na região maxilofacial usando a TXB-A como tratamento⁽⁵⁷⁾. A diversidade metodológica dos estudos conduzidos, amostras pequenas e a falta de padronização dos locais de aplicação e das dosagens de TXB-A são fatores importantes a serem considerados. Tais fatores contribuem para a escassez de dados de alta qualidade disponíveis sobre a eficácia da TXB-A para o tratamento da dor miofascial⁽⁵⁷⁾.

Embora existam evidências apoiando o uso da TXB-A, muitos ECR produziram resultados inconclusivos. Em resumo, o distúrbio da dor miofascial permanece relacionada a uma condição multifatorial complexa que provavelmente poderá se beneficiar de uma variedade de tratamentos se indicados para etiologias específicas. A TXB-A pode não ser a primeira linha de terapia para dor miofascial, mas é uma alternativa útil e pode ser um tratamento coadjuvante às medidas de tratamentos conservadores⁽³⁴⁾.

3. MÉTODOS

3.1 Projeto do estudo

Esse estudo foi conduzido segundo as recomendações metodológicas do manual Cochrane para revisões sistemáticas de intervenção⁽⁵⁸⁾ e as diretrizes de relato do PRISMA⁽⁵⁹⁾. O protocolo desta revisão foi registrado no PROSPERO (CRD42018094154).

3.2 Critérios de elegibilidade

- Tipos de estudos

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados (ECRs) do tipo paralelo. Os estudos do tipo crossover foram incluídos utilizando-se apenas a primeira fase.

- Tipos de participantes

Foram incluídos estudos que envolveram adultos (acima de 18 anos), de ambos os sexos, com diagnóstico clínico de disfunção temporomandibular (DTM) de origem muscular, de acordo com critérios como os Critérios de Diagnósticos em Pesquisa para Desordens Temporomandibulares (RDC/TMD - *Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders*) ou as recomendações da Associação Americana de Dor Orofacial (AAOP - *American Association of Orofacial Pain*)^(22, 58, 60).

Os estudos que incluíram pacientes com subluxação, distúrbio central ou neuropático que afeta os músculos mastigatórios, dor miofascial de cervical e/ou fibromialgia foram excluídos. Os estudos com população mista, ou seja, indivíduos maiores e menores de 18 anos foram excluídos a menos que os resultados fossem apresentados separadamente.

- Tipos de intervenções

Foram incluídos ECRs que compararam o uso da toxina botulínica tipo A (em qualquer dosagem e esquema de tratamento), com:

- Placebo (exemplo, injeção de solução salina)
- Nenhum tratamento
- Outros tipos de tratamento ativos (exemplo, medicamentoso, terapia física, entre outros).

Foram incluídos estudos que combinaram a TXB- A à outras intervenções, desde que ambos os grupos tenham recebido a mesma co-intervenção.

Foram excluídos os estudos que em os pacientes apresentavam desordens centrais ou neuropáticas que afetam músculos mastigatórios, dor miofascial da origem cervical, e/ou fibromialgia. Foram excluídos também estudos com população mista, com indivíduos < 18 anos de idade a menos que tenham apresentado resultados individuais para as diferentes faixas etárias.

3.3 Tipos de desfechos analisados

Desfechos primários

- Intensidade da dor, avaliada por meio de escalas validadas como, por exemplo, a Escala Analógica Visual (EAV) entre outras⁽⁶¹⁾;
- Qualidade de vida, avaliada por meio de questionários validados como o SF-36, entre outros⁽⁶²⁾;
- Eventos adversos graves, mensurados com a proporção de participantes que sofreram pelo menos um evento adverso (por exemplo, infecção, disfagia, entre outros);

- Qualquer evento adverso, mensurado com a proporção de participantes que sofreram pelo menos um evento adverso (por exemplo, fadiga ao mastigar, paralisia muscular, alteração estética, alergia, cefaleia, entre outros).

Desfechos secundários

- Amplitude de movimento mandibular (abertura, fechamento e desvios laterais), avaliado em milímetros (mm);
- Função, avaliada por questionários validados como o Questionário e Índice de Limitação Funcional Mandibular (MFIQ)⁽⁶³⁾, o Índice de Disfunção Clínica Crânio-Mandibular (IDCCM ou Índice de Helkimo)⁽⁶⁴⁾ entre outros;
- Uso de medicação analgésica, mensurado pela quantidade (ou dosagem) de comprimidos consumidos ao dia.

Foram incluídos todos os espaços de tempo relatados pelos ECRs mas foram agrupados em metanálises apenas aqueles que eram semelhantes. Nós definimos a avaliação a curto prazo como até 1 mês após o tratamento, prazo intermediário entre um e três meses, e a longo prazo como mais de três meses após o tratamento.

3.4 Pesquisa dos estudos

As buscas pelos estudos foram realizadas sem restrições de idioma, data ou publicação (**Anexo 1**). A última pesquisa foi realizada no dia 12 de fevereiro de 2019, nas seguintes bases de dados electrónicas:

- MEDLINE (via PubMed);
- EMBASE (via Elsevier);
- Cochrane central Register de ensaios controlados-CENTRAL (via Wiley);

- Literatura Latino Americana em Ciências da Saúde e do Caribe - LILACS (via Biblioteca Virtual em Saúde - BVS);
- Web of Science (via Clarivate Analytics);
- BBO - Bibliografia Brasileira de Odontologia (via Bireme);
- Scopus (via Elsevier);
- ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov);
- Plataforma internacional de registro de ensaios clínicos (apps.who.int/trialsearch) da Organização Mundial da saúde (OMS);
- Open Grey (<http://www.opengrey.eu/>).

Foram selecionadas as listas de referência de todos os estudos incluídos. Foram contatados especialistas no campo da pesquisa para inquirir sobre possíveis ECRs em andamento ou não publicados.

3.5. Processo de seleção de estudos e extração de dados

Todos os títulos e resumos obtidos pelas estratégias de busca foram incluídos em um programa de gerenciamento de referências (Endnote web) onde foram removidas as duplicações. Dois revisores (DM e ALCM) selecionaram de forma independente os estudos para inclusão, examinando os títulos e resumos dos estudos por meio da Plataforma Rayyan⁽⁶⁵⁾ (<https://Rayyan.qcri.org/>). Foram obtidos e analisados os textos completos dos estudos que se apresentaram pouco claros em relação ao título ou ao resumo. Nos casos de discordância entre os revisores, um terceiro revisor (EMS) foi consultado. Todos os estudos classificados como relevantes foram recuperados na íntegra.

A extração de dados também foi realizada por dois investigadores de forma independente (ALCM e SKB) usando um formulário de extração de dados especialmente

criado para esta revisão. Um terceiro investigador (EMS) resolveu discrepâncias na extração.

3.6. Avaliação do risco de viés de estudos incluídos

Utilizou-se as recomendações da Colaboração Cochrane, utilizando a ferramenta denominada Tabela de Risco de Viés (Risk of Bias, RoB tool) conforme descrito no capítulo 8.5 do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* para avaliar a qualidade dos ECRs incluídos Higgins^(88,89). Esta ferramenta avalia os seguintes domínios em cada um dos ensaios: (1) geração de seqüências alocação, (2) sigilo de alocação, (3) Mascaramento dos participantes e profissionais, (4) Mascaramento dos avaliadores dos desfechos, (5) Dados incompletos de desfechos, (6) relato seletivo dos desfechos e (7) Outras fontes de viés (por exemplo, nas características basais). Realizamos a avaliação em nível de cada estudo para os domínios 1, 2, 6, 7. Planejamos realizar a avaliação de nível de resultado para os domínios 3, 4, 5, 6, se necessário (por exemplo, em caso de diferentes taxas de perdas entre os resultados, avaliamos o item 5 no nível de desfecho). Dois investigadores independentes (RLP e ALCM) avaliaram o risco de viés de cada ensaio; um terceiro investigador (RR) foi consultado em caso de discordâncias. Apresentamos as razões para cada julgamento.

3.7. Unidade de questões de análise, medidas de efeito de tratamento, análises e avaliação da heterogeneidade

O paciente foi considerado como a principal unidade de análise. Para a avaliação dos efeitos do tratamento, foram calculadas as diferenças das médias (DM) para os desfechos contínuos e risco relativo (RR) para desfechos dicotômicos, com seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC). Quando possível (dependendo da

disponibilidade e homogeneidade dos dados), os dados foram agrupados em metanálises usando o modelo de efeito randômico. Utilizou-se o software Review Manager 5,3 para todas as metanálises⁽⁹²⁾. A presença de heterogeneidade estatística entre os estudos foi verificada por meio do teste do teste qui-quadrado (χ^2). A extensão da heterogeneidade foi avaliada pela estatística I^2 , e, conforme recomendado por Higgins e Green (2011), valores de I^2 superiores a 50% foram considerados como existência de heterogeneidade significativa entre os estudos dentro de uma mesma metanálise⁽⁵⁸⁾. Foi planejado explorar as razões da heterogeneidade realizando análises de sensibilidade e subgrupo. Quando necessário, os autores de avaliação foram contatados para obtenção de dados ausentes e mais detalhes para avaliação do risco de viés.

3.8. Análises de Subgrupos

Foram planejadas as seguintes análises de subgrupos para todos os desfechos primários: (a) diferentes doses de toxina botulínica (até 200 unidades (U) por lado versus mais de 200 U por lado) e (b) diferentes durações de sintomas (sintomas agudos versus crônicos, definidos como duração maior que três meses). As seguintes análises de sensibilidade pré-especificadas foram planejadas para todos os desfechos primários: (a) risco de viés (seleção, detecção e viés de atrito) de ensaios incluídos e (b) metanálise do modelo de efeito fixo. A análise do viés de publicação foi planejada para ser realizada se mais de 10 estudos fossem incluídos em uma metanálise. Isso não foi possível devido à falta de dados.

3.9. Avaliação da certeza da evidência

Utilizou-se a abordagem do GRADE (classificação das recomendações, avaliação, desenvolvimento e avaliações) para avaliar a qualidade (certeza) do corpo da

evidências⁽⁶⁶⁾. A abordagem do GRADE avalia cinco domínios para rebaixar a certeza da evidência (risco de viés, inconsistência, imprecisão, evidências indiretas e viés de publicação). Foi apresentado um resumo da tabela de achados usando o GRADE pro GDT software⁽⁶⁶⁾, para todos os desfechos primários da comparação principal (TXB-A versus placebo). As razões para o rebaixamento da certeza da evidência foram justificadas.

Classificação da certeza da evidência

A certeza do corpo da evidência foi analisada segundo o *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group* (GRADE)⁽⁶⁶⁾ que classifica as evidências de acordo com cinco domínios:

- **Limitações metodológicas (risco de viés)** – implica limitação metodológica e presença de viés como ausência de sigilo de alocação, ausência ou perda do mascaramento, grande perda de acompanhamento e estudos interrompidos precocemente em decorrência de resultados positivos ou negativos.
- **Inconsistência** – expressa heterogeneidade ou variabilidade inexplicada entre os estudos. Ensaio clínico, com o objetivo de responder a uma mesma questão de pesquisa, podem apresentar diferenças clínicas e metodológicas em sua execução.
- **Evidências indiretas (indirectness)** – situações em que participantes, intervenções ou desfechos avaliados nos estudos são diferentes daqueles considerados na questão de pesquisa da revisão sistemática ou situações em que não há comparações diretas entre as intervenções.
- **Imprecisão** – o critério para julgar a precisão das estimativas é o tamanho do IC 95%. A presença de pequeno número de pacientes ou eventos nos estudos incluídos gera

grandes intervalos de confiança ao redor da estimativa de efeito e, consequentemente, incerteza nos resultados.

- **Viés de publicação** – é a seleção de estudos a serem publicados, isto é, escolher publicar ou não um estudo dependendo de seus resultados. Em geral, estudos que apresentam diferenças significativas em suas análises têm maior probabilidade de ser publicados que estudos que não demonstram diferenças significativas.

A análise dos cinco critérios acima foi feita para cada desfecho e as razões para rebaixamento da certeza da evidência foram apresentadas em detalhes. Evidências baseadas em ensaios clínicos randomizados são classificadas inicialmente como sendo de alta certeza, mas podem ser reduzidas em um, dois e até três níveis de acordo com a avaliação do domínio de cada domínio, assim, ao final, a certeza do corpo da evidência para cada desfecho pode ser classificada como alta, moderada, baixa ou muito baixa:

- **Evidência de alta certeza:** significa que o verdadeiro efeito se encontra próximo à estimativa do efeito da intervenção. É muito improvável que pesquisas adicionais não modifiquem a confiança no efeito.
- **Evidência de moderada certeza:** significa que o verdadeiro efeito está provavelmente próximo à estimativa do efeito da intervenção, podendo, entretanto, haver alterações substanciais. Pesquisas adicionais são susceptíveis de ter um impacto importante sobre a confiança no efeito.
- **Evidência de baixa certeza:** a confiança no efeito do tratamento é limitada, podendo haver alterações substanciais nos resultados entre o verdadeiro efeito da intervenção e a estimativa do efeito. Pesquisas adicionais podem alterar a estimativa do efeito.
- **Evidência de muito baixa certeza:** significa que há incerteza sobre a estimativa do efeito.

4. RESULTADOS

4.1 Resultados da pesquisa

A pesquisa eletrônica de banco de dados recuperou 539 referências: 230 no MEDLINE (via PubMed), 83 em EMBASE (via Elsevier), 25 em LILACS (via BIREME), 18 no registro central Cochrane de ensaios controlados (CENTRAL) (via Wiley), 160 em Scopus, 17 na Web of Science, 1 em ClinicalTrials.gov e 5 em ISRCTN. Não encontramos estudos adicionais de outras fontes. Após a exclusão de 74 referências duplicadas, foram selecionados 351 títulos e resumos exclusivos, foram excluídos 330, e selecionados 21 registros como potencialmente elegíveis. Após a leitura do texto completo, nove estudos foram excluídos. Quatro estudos não incluíram pacientes com dor temporomandibular de origem muscular e um foi um ensaio não randomizado⁽⁶⁷⁻⁷⁰⁾. Um estudo⁽³³⁾ foi categorizado como aguardando classificação devido à falta de informações sobre os critérios de diagnóstico; os autores foram contatados por e-mail e as respostas não foram obtidas até o momento. Quatro ensaios estão em andamento^(90,93-94) que compararam TXB-A versus placebo; estes ECRs poderão contribuir com dados numa futura atualização desta revisão. Foram incluídos 12 estudos^(37, 55, 71-80) na revisão; nove destes estudos contribuíram para metanálise (**Figura 4**).

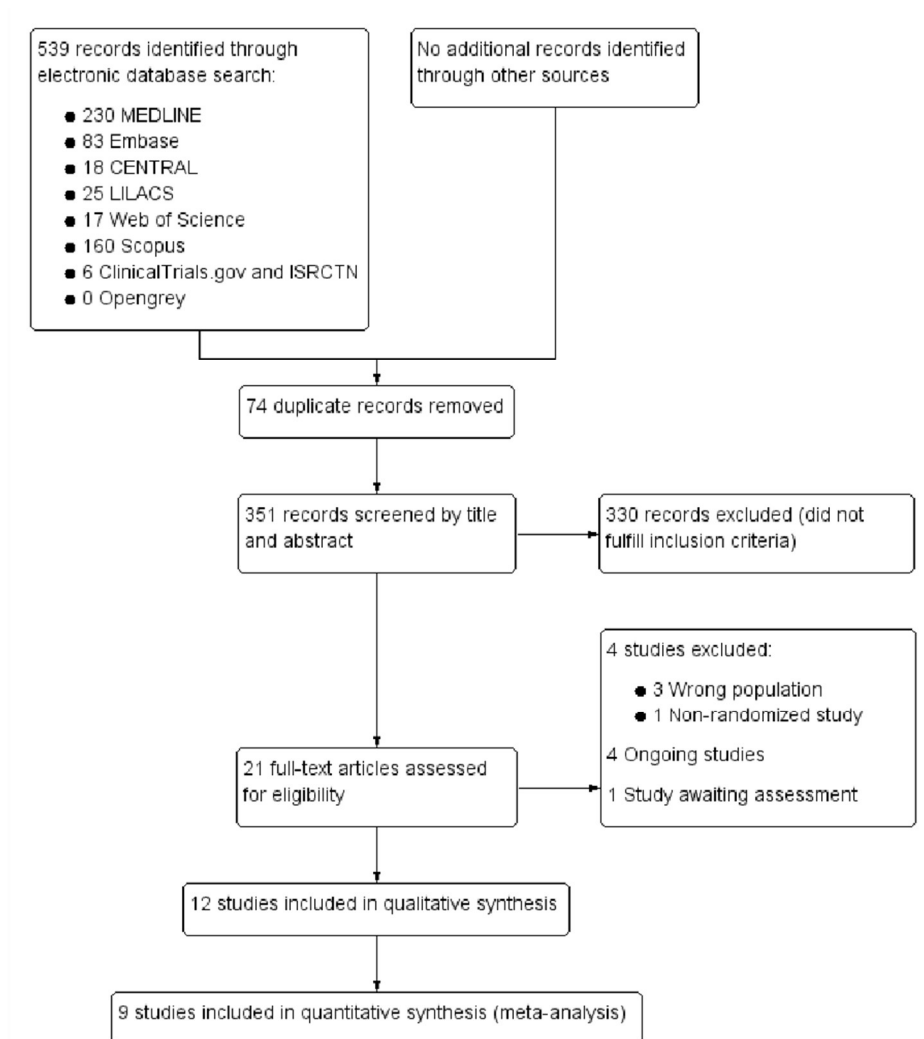


Figura 4 Fluxograma do processo de identificação e seleção do estudo.

4.2 Características dos estudos incluídos

Dez^(37, 55, 71-73, 75-77, 79, 80) dos 12 estudos ensaios clínicos randomizados (ECRs) eram do tipo paralelo e dois estudos do tipo crossover^(56, 78). Os 12 estudos incluíram 362 participantes no total, principalmente mulheres (87,2%), entre 26 e 69 anos de idade. Os tamanhos amostrais variaram de 15 a 90 participantes por estudo. Todos os estudos foram publicados em inglês, entre 2002 e 2018. A maioria dos estudos incluiu participantes com diagnóstico clínico de DTM e bruxismo, com falência prévia do tratamento. Um estudo incluiu pacientes com ou sem deslocamento de disco articular⁽⁵⁵⁾. O sintoma mais frequentemente relatado foi dor muscular na região temporomandibular, com duração de um a seis meses. A maioria dos participantes tiveram uma história de tratamento conservador prévio malsucedido. Os critérios de exclusão foram, predominantemente, doenças sistêmicas e inflamatórias, fibromialgia, dor neuropática ou distúrbios neurológicos, dor de origem dentária, lesões cervicais, gestantes, cirurgia de ATM até seis meses antes do início do estudo e/ou estar submetido a qualquer tratamento para DTM. Todos os participantes do grupo de intervenção receberam TXB-A. As doses variaram de 20 a 100 U. A maioria dos estudos utilizaram uma dose total de 100 U, injetados em dois a três pontos em cada um dos músculos masseter, temporal e pterigoideo, bilateralmente. Contatamos os autores de todos os ensaios por e-mail para obter informações adicionais; dois responderam e forneceram os dados solicitados^(78, 79). Podemos observar na **Figura 5** as características dos estudos incluídos (**Tabela 1**).

Tabela 1. Principais características dos 12 ECRs .

Estudo País	Projeto do estudo	Participantes	Intervenção	Comparadores	Resultados incluídos	Acompanha mento	Financiam ento
Ondo 2018 Eua	ECR Paralelo	N = 23 Bruxismo Critérios diagnósticos: ICSD-3; EMG dos músculos masseter e temporal 82, 6% mulheres Média de idade 47, 4 ± 16,9 anos Duração dos sintomas: NR	TXB-A (N = 13) 100 U (de cada lado): -30U masseter (2 pontos) -20U temporal (3 pontos)	Placebo (N = 10) Injeções de solução Salina	Dor (EVA) Eventos adversos	1 mês após o tratamento	Laboratório Allergan
Patel 2017 Eua	ECR Paralelo	N = 20 Dtm Critérios diagnósticos: dor > 3 em uma escala ordinal 0-10; pelo menos 10 dias por mês; Idade e sexo: NR Duração dos sintomas: > 3 meses	TXB-A (N = 10) 85 U (de cada lado): -50U masseter -25U temporal -10U pterigoideo externo	Placebo (N = 9) Injeções de solução Salina	Dor (EVA) Eventos adversos Uso de medicação para dor	1 mês após o tratamento	Concessão de pesquisa irrestrita da Merz América do Norte
Al-Wayli 2017 Arábia Saudita	ECR Paralelo	N = 50 Dor muscular no masseter e na área da ATM relacionada ao bruxismo Critérios de diagnóstico: ICSD-2 Apenas as mulheres Média de idade 45. 5 ± 10.8 anos de idade Duração dos sintomas: > 2 meses	TXB-A (N = 25) 20 U (de cada lado): -Masseter (3 pontos)	Tratamento convencional (N ° 25) Estratégias comportamentais , talas oclusal e medidas farmacológicas	Dor (EVA) Acontecimen tos adversos	2, 6 e 12 meses após o tratamento	NR
Jadhao 2017 Índia	ECR Paralelo	N = 24 Bruxismo e dor miofascial dos músculos mastigatórios. Critérios de diagnóstico: > 5 episódios/semana, sons e ruídos durante a manhã fadiga muscular mastigatória ou dor. Idade e sexo: NR Duração dos sintomas: 6 meses	TXB-A (N = 8) 100 U (de cada lado): -Masseter (2 pontos de 30 U) -Temporal (2 pontos de 20 U)	Placebo (N = 8) Injeções de solução Salina Controle (N = 8) Nenhum tratamento	Dor (EVA)	3 e 6 meses após o tratamento	NR
De Carli 2016 Brasil	ECR Paralelo	N = 15 Dor miofascial (> 1 mês), queixa de dor na abertura da boca; bruxismo, apertamento ou desgaste do dente. Critérios diagnósticos: exame clínico 86.6% mulheres Idade média: 30 anos Duração dos sintomas: 1 mês	TXB-A (N = 7) 100 U (de cada lado): -Masseter (2 pontos de 30 U) -Temporal (1 ponto de 20 U) Após 15 dias: -Masseter (2 pontos de 30 U) -Temporal (1 ponto de 15 U)	TLBI (N = 8) GaAlAs, 100 mW, 830 nm, 80 J/cm ² -músculos masseter (2 pontos) -músculos temporal (1 ponto) De cada lado.	Dor (EVA) Abertura da boca (em mm)	1 mês após o tratamento	NR

Zhang 2016 China	ECR Paralelo	N = 30 DTM e bruxismo Critérios diagnósticos: exame clínico 13% mulheres Faixa etária: 25 a 37 anos Duração dos sintomas: > 2 meses	TXB-A (N = 10) 100 U de cada lado: -Masseter (3 pontos)	Placebo (N = 10) Injeções de solução Salina Controle (N = 10) Nenhum tratamento	Eventos adversos	6 meses após o tratamento	NR
Guarda- Nardini 2012 Itália	ECR Paralelo	N = 30 DTM Critérios de diagnóstico: RDC/TM 73,3% mulheres Faixa etária: 26 a 69 anos Duração dos sintomas: > 6 meses	TXB-A (N = 15) 150 U de cada lado: -Masseter e temporal (média de 5 pontos)	Manipulação facial (N = 15) Pressão digital profunda: 3 sessões semanais (50 minutos), 2 a 4 semanas	Dor (EVA) Abertura da boca (em mm) Eventos adversos	3 meses após o tratamento	NR
Ernberg 2011 Suécia e Dinamarca	Cross- over ECR	N = 21 DTM Critérios de diagnóstico: RDC/TM 90,4% mulheres Média de idade: 38 ± 12 anos Duração dos sintomas: > 6 meses	TXB-A (N = 12) 100 U de cada lado: -Masseter (2 pontos de 50)	Placebo (N = 9) Injeções de solução Salina	Dor (EVA) Eventos adversos Uso de medicação para dor	1 e 3 meses após o tratamento	NR
Kurtoglu 2008 Turquia	ECR Paralelo	N = 24 Dtm Critérios de diagnóstico: RDC/TM 79,1% mulheres Idade média BTX: 29.6 ± 12.7 anos de , Placebo: 23 anos de .4 ± 4.7 anos de Duração dos sintomas: > 6 meses	TXB-A (N = 12) 100 U de cada lado: -Masseter (3 pontos de 10 U) -Temporal (2 pontos de 10 U)	Placebo (N = 12) Injeções de solução Salina	Dor (RDC/TMD Axis II) Eventos adversos	28 dias após o tratamento	NR
Guarda- Nardini 2008 Itália	ECR Paralelo	N = 20 Bruxismo e dor miofascial dos músculos mastigatórios. Critérios de diagnóstico: RDC/TM 50% mulheres Média de idade: 38 ± 12 anos Duração dos sintomas: 6 meses	TXB-A = A (N = 10) 100U (cada lado): -Masseter (2 pontos de 30 U) -Temporal (3 pontos de 20 U)	Placebo (N = 10) Injeções de solução Salina	Dor (EVA) Abertura da boca (em mm) Eventos adversos	1 e 3 meses após o tratamento	NR
Von Lindern 2003 Alemanha	ECR Paralelo	N = 90 Dor facial crônica causada por hiperatividade dos músculos mastigatórios, movimento parafuncional e distúrbios da hipermobilidade Critérios diagnósticos: exame clínico Idade e sexo: NR Duração dos sintomas: > 3 meses	TXB-A = A (N = 60) 35 U (de cada lado): -Músculos masseter, temporal e pterigoideo medial.	Placebo (N = 30) Injeções de solução Salina	Dor (EVA) Eventos adversos	1 e 3 meses após o tratamento	NR

Nixdorf 2002 Canadá	ECR Cross- over	N = 15 DTM Critérios de diagnóstico: RDC/TM Todas as mulheres Média de idade: 33 anos Duração dos sintomas: > 6 meses	TXB-A (N = 60) 75 U de cada lado: -50 U masseter (3 pontos) -25 U temporal (3 pontos)	Placebo (N = 30) Injeções de solução Salina	Dor (EVA) Abertura da boca (em mm) Eventos adversos	2 e 4 meses após o tratamento	Fundação da Universida de de Alberta - odontologia , Laboratório sAllergan e McNeil
---------------------------	-----------------------	--	--	---	--	-------------------------------------	--

ECR: ensaio clínico randomizado; N: número de participantes; DTM: disfunção temporomandibular; CITS(ICSD): classificação internacional do transtorno do sono; EMG: eletromiografia; NR: não relatado; TXB-A: toxina botulínica tipo A; EVA: escala visual analógica; U: unidades, TLBI: terapia a laser de baixa intensidade; AsGaAl: arsênio de gálio e alumínio; mW: milliwatts; nm: nanômetro; J/cm²: joules por centímetro quadrado; mm: milímetros; RDC/TM: critérios diagnósticos da pesquisa para disfunção temporomandibular.

Todos os estudos tiveram alto risco de viés para o mascaramento de participantes, do profissional e avaliadores dos desfechos, devido à natureza da intervenção. A TXB-A pode produzir alterações estéticas na região aplicada e é improvável que o paciente não saiba qual intervenção foi realizada. Dois estudos foram julgados por terem alto risco de viés de atrito devido a uma alta taxa de perdas (16% e 32%) e os autores não explicaram as razões das perdas^(56, 79). Apenas um ensaio⁽⁷³⁾ publicou um protocolo de estudo (NTC00908050, em clinicaltrials.gov). No entanto, este estudo foi julgado como tendo um alto risco de viés, pois os desfechos relatados no artigo não foram planejados no protocolo. A **Figura 6** apresenta o resumo do risco de viés dos ensaios incluídos e a tabela no **Anexo 2** apresenta a avaliação dos desfechos dos ECRs incluídos.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Al-Wayli 2017	?	?	-	?	+	?	+
De Carli 2016	+	+	-	+	-	?	?
Ernberg 2011	+	+	-	+	+	?	+
Guarda-Nardini 2008	?	?	-	?	?	?	+
Guarda-Nardini 2012	?	?	-	?	+	?	+
Jadhao 2017	?	?	-	?	?	?	?
Kurtoglu 2008	+	+	-	+	+	?	?
Nixdorf 2002	+	?	-	?	-	?	+
Ondo 2018	+	?	-	?	+	-	+
Patel 2017	+	?	-	-	+	?	+
von Lindern 2003	?	?	-	?	?	?	?
Zhang 2016	?	?	-	?	+	?	?

Figura 5. Resumo do risco de viés de ensaios.(+) = baixo risco de viés; (?) = risco obscuro de viés; (-) = alto risco de viés.

4.3. Efeitos da intervenção

Comparação 1: Toxina botulínica tipo A (TXB-A) versus placebo

Intensidade da dor

Nove^(37, 55, 56, 71, 72, 74, 75, 77, 78) dos 12 ECRs (267 participantes) compararam TXB-A versus placebo. Oito ensaios^(37, 55, 56, 74, 75, 77, 78, 81) (237 participantes) avaliaram a redução da dor temporomandibular utilizando uma escala visual analógica (EVA) (escala de 0 a 10, valores mais altos, mais dor), enquanto um ensaio⁽⁵⁵⁾ solicitou aos participantes que preenchessem o questionário comportamental do eixo II RDC/ DTM intensidade da dor UATe. Os resultados de quatro ECRs^(72, 75, 77, 78) foram agrupados em metanálises em três pontos temporais: um, três e seis meses após o tratamento. Em um mês após o tratamento, houve melhora na dor favorecendo o grupo TXB-A (100 a 170 U, de cada lado): DM -1,74 pontos (VAS), 95% IC -2,94 a -0,54 pontos, três ECRs 60 participantes, $I^2 = 0\%$, evidência de baixa certeza. No entanto, o intervalo de confiança não inclui a diferença clinicamente importante mínima (MCID) de 2,0 pontos para escalas analógicas visuais⁽⁸²⁾. Aos três e seis meses, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, com redução média de -0,89 e -1,33 pontos, respectivamente (três meses 95% IC -2,4 a 0,26 pontos, dois ECRs 37 participantes, $I^2 = 0\%$; seis meses 95% IC -2,74 a 0,7 pontos, 36 participantes, dois ECRs $I^2 = 51\%$, evidência de baixa certeza) (**Figura 7**).

Os outros quatro ensaios não forneceram dados suficientes para serem agrupados em metanálises, portanto, os resultados foram descritos. Dois ensaios^(37, 74) relataram redução da dor em favor do grupo TXB-A (média 70 U de cada lado) um mês após o tratamento ($p < 0, 1$; 90 participantes e $p < 0, 5$; 23 participantes, respectivamente). Os outros dois estudos^(55, 56) relataram diferenças não significantes entre os grupos TXB-A (70 a 100 U, cada lado) e placebo quatro semanas ($p = 0,45$, 24 participantes) e quatro meses ($p = 0,10$; 1.º0 participantes) pós-tratamento.

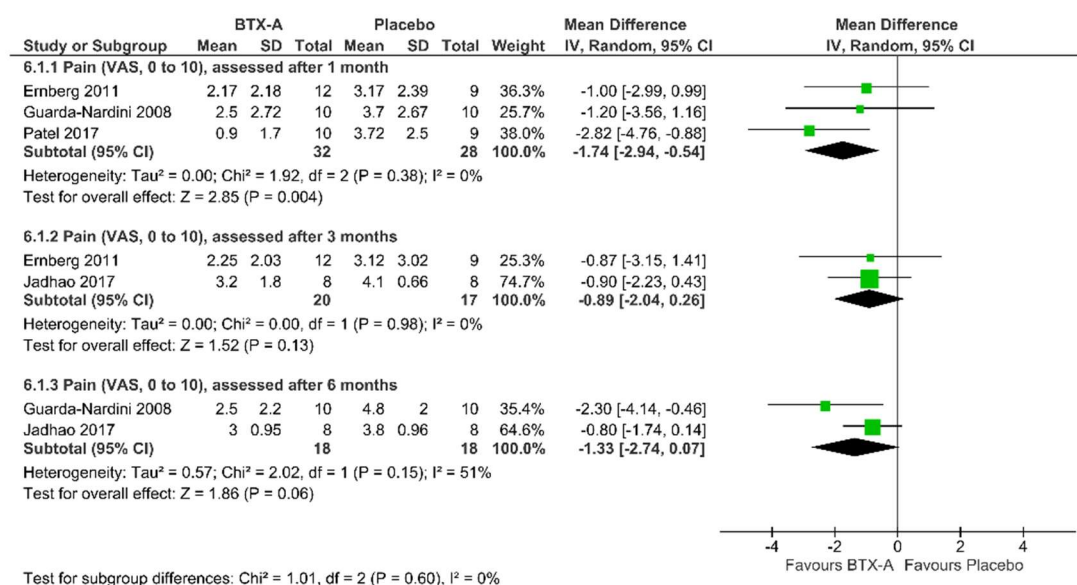


Figura 6. Metanálise sobre TXB-A versus placebo para para o desfecho: intensidade da dor.

Quaisquer eventos adversos

Sete ECRs^(37, 55, 56, 71, 72, 74, 78) avaliaram a proporção de participantes com pelo menos um evento adverso. Os resultados foram agrupados e não houve uma diferença significativa entre TXB-A e placebo um mês (RR 1,34, 95% IC 0,72 a 2,50, sete ECRs

207 participantes, $I^2 = 0\%$, evidência da baixa certeza) e três meses (RR 1,17, 95% IC 0,32 a 4,28; quatro ECRs; 141 participantes; $I^2 = 44\%$, evidência de baixa certeza) pós-tratamento (**Figura 7**).

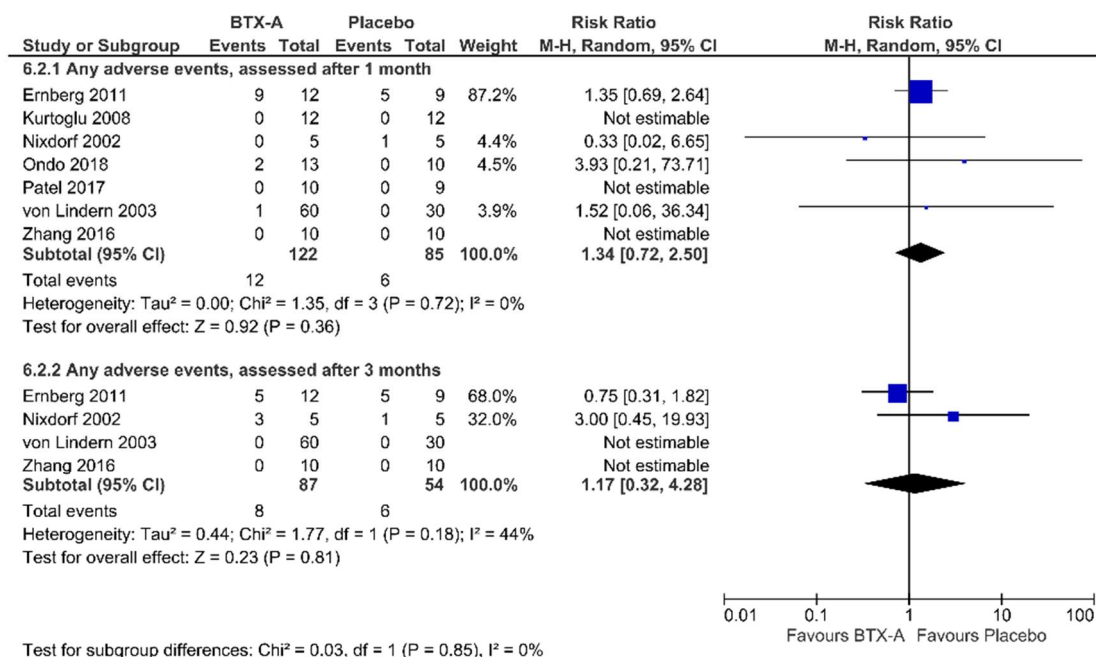


Figura 7. Metanálise sobre TXB-A versus placebo para o desfecho: quaisquer eventos adversos.

Abertura máxima da boca

Três ECRs^(56, 77, 78) avaliaram esse desfecho, mas apenas dois^(77, 78) forneceram dados que poderiam ser incluídos na metanálise. Foram encontradas diferenças não significantes entre os grupos para esse desfecho em todos os espaços de tempo avaliados. A diferença média de um mês foi de 2,5 mm (95% IC -2,80 a 6,89 mm, dois ECRs 41 participantes, $I^2 = 0\%$). Aos três meses, houve uma redução não significativa de menos de 1,0 mm (DM -0,90 mm, 95% IC -8,26 a 6,46 mm, um ECRs, 21 participantes) e aos

seis meses houve um aumento não significativo de 4,9 mm (IC 95% -2,47 a 12,27 mm, um ECR, 20 participantes) (**Figura 8**). O outro ensaio^(56, 74) (10 participantes) relatou uma melhora significativa favorecendo o grupo placebo ($P = 0, 2$).

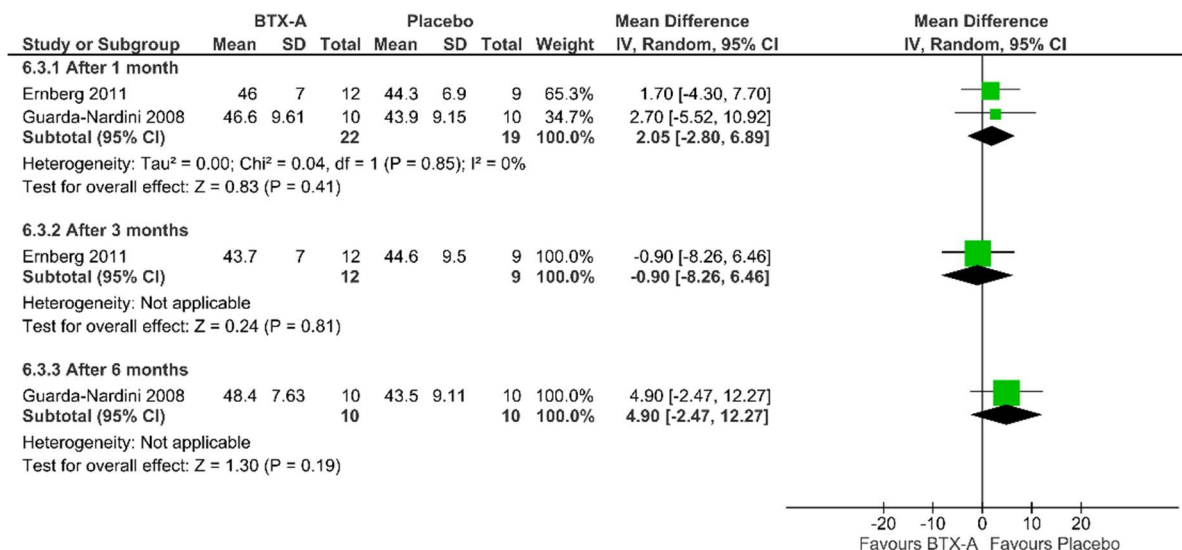


Figura 8. Metanálise sobre TXB-A versus placebo para o desfecho: abertura máxima da boca.

Uso de medicação para dor

Dois ECRs^(72, 78) avaliaram a quantidade de analgésicos consumidos mas usaram maneiras diferentes de medir este resultado. Um experimento⁽⁷⁸⁾ (21 participantes) mensurou o consumo de medicamentos utilizando uma escala Likert (0 a 5, onde 0 não indica analgésicos e 5 indica consumo diário de analgésicos) e não relataram diferenças significativas entre os grupos TXB-A e placebo após um mês (DM -0,40, 95% IC -1,52 a 0,72) e após três meses (DM -0,10, 95% IC -1,21 a 1, 1) de tratamento. O outro estudo⁽⁷²⁾ (20 participantes) avaliou o consumo diário e também encontrou diferenças não significantes entre os grupos um mês pós-tratamento (DM -8,50, 95% IC -18,96 a 1,96).

Comparação 2: TXB-A versus nenhum tratamento

Dois^(71,75) ECRs compararam TXB-A versus nenhum tratamento (46 participantes), mas cada estudo avaliou um desfecho diferente. Um ensaio⁽⁷⁵⁾ (16 participantes) avaliou apenas a redução da dor temporomandibular utilizando escala analógica visual - EVA de 0 a 10 (valores mais altos indicam mais dor) e não relatou diferenças significativas entre os grupos três meses (DM -1,60 pontos, 95% IC -4,30 a 1,10) e seis meses (DM -1,80 pontos, 95% IC - 3,67 a 0, 7) pós-tratamento. Outro ensaio⁽⁷¹⁾ (30 participantes) avaliou qualquer evento adverso e não relatou eventos em nenhum dos grupos até seis meses após o tratamento.

Comparação 3: TXB-A versus manipulação facial

Um ECR⁽⁷⁶⁾ (30 participantes) comparou TXB-A versus manipulação. Intensidade da dor (EVA) três meses pós-tratamento foi significativamente maior nos participantes tratados com TXB-A do que com manipulação facial (DM 2,30 pontos, 95% IC 0,80 a 3,80). Esse intervalo de confiança incluiu a diferença mínima clinicamente importante (MCID) de 2,0 pontos⁽⁸²⁾. Não houve diferenças significativas entre os grupos para a abertura máxima da boca (51,4 mm no grupo TXB-A e 52,4 mm no grupo de manipulação). Não houve eventos adversos em nenhum dos grupos em todo período avaliado.

Comparação 4: TXB-A versus laserterapia de baixa potência (LLLT)

Um ECR⁽⁷⁹⁾ (15 participantes) comparou essas intervenções e relatou diferenças não significantes entre os grupos na redução da dor (EVA DM -0,40 pontos, 95% IC - 2,53 a 1,73) e abertura máxima da boca (DM 0,30 mm, 95% IC -10,10 a 10,79) um mês após de tratamento.

Comparação 5: TXB-A versus tratamento convencional

Um ECR⁽⁸⁰⁾ (50 participantes) comparou o TXB-A versus o tratamento convencional envolvendo estratégias comportamentais (tranquilidade e explicação detalhada da natureza da doença), placas oclusais e medidas farmacológicas. Os desfechos foram avaliados dois, seis e 12 meses após o tratamento. A intensidade da dor (EVA) foi significativamente menor no grupo TXB-A após um mês (DM -1,80 pontos, 95% IC -2,10 a -1,50 pontos), seis meses (DM -1,90, 95% IC -2,25 a -1,55 pontos) e 12 meses (DM -1,90, 95% IC -2,25 a -1,55 pontos). Não houve eventos adversos em nenhum dos grupos durante o período avaliado.

Nenhum dos estudos incluídos avaliou a qualidade de vida e a função relacionadas à saúde.

As análises de subgrupo e sensibilidade não foram realizadas como planejado, pois a população e as características metodológicas dos ensaios incluídos foram semelhantes.

4.4. Certeza da evidência

O sistema GRADE avaliou a qualidade metodológica dos ECRs incluídos para cada desfecho e de acordo com os resultados e os critérios de avaliação os estudos receberam o rebaixamento (*downgrade*) da qualidade metodológica de cada estudo e para cada desfecho avaliado.

A certeza da evidência foi avaliada usando a comparação principal (TXB-A versus placebo) para todos os desfechos avaliados a curto, médio e longo prazo (um, três e seis meses pós-tratamento). As razões para o rebaixamento das evidências foram as limitações metodológicas dos estudos (principalmente relacionados ao risco de viés) e a imprecisão

(tamanho amostral pequeno e intervalo de confiança amplo). A **Tabela 3** apresenta o resumo dos achados desta revisão, avaliados pelo sistema GRADE.

Com base nos resultados do GRADE a certeza da evidência foi classificada em “baixa certeza da evidência” (*Low certainty of the evidence*), ou seja, a confiança na certeza do efeito da intervenção TXB-A não foi confirmada. O verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito.

Tabela 3. Tabela de resumo dos achados - Toxina botulínica tipo A (TXB-A) em comparação com placebo para dor temporomandibular

Patient or population: Temporomandibular pain Setting: Ambulatory Intervention: Botulinum toxin type A Comparison: Placebo						
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participant s (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with Placebo	Risk with TXB-A				
Pain intensity VAS (0 to 10) Follow up: 1 month	The mean pain was 3.72 points	The mean pain in the TXB-A group was 1,74 points lower (2,94 lower to 0,54 lower)	-	60 (3 ECRs)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	TXB-A may result in little to no difference in pain reduction after 1 month post-treatment.
Pain intensity VAS (0 to 10) Follow up: 3 months	The mean pain was 4.1 points	The mean pain in the TXB-A group was 0,89 points lower (2,04 lower to 0,26 higher)	-	37 (2 ECRs)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	The evidence suggests that TXB-A does not reduce pain intensity 3 months post-treatment.
Pain intensity VAS (0 to 10) Follow up: 6 months	The mean pain was 3.8 points	The mean pain in the TXB-A group was 1,33 points lower (2,74 lower to 0,07 higher)	-	36 (2 ECRs)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	The evidence suggests that TXB-A does not reduce pain intensity 6 months post-treatment.
Any adverse events Participants with at least one adverse event Follow up: 1 month	71 per 1.000	95 per 1.000 (51 to 176)	RR 1.34 (0.72 to 2.50)	207 (7 ECRs)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	The evidence suggests that TXB-A does not increase any adverse events after 1 month post-treatment.
Any adverse events Participants with at least one adverse event Follow up: 3 months	111 per 1.000	130 per 1.000 (36 to 476)	RR 1.17 (0.32 to 4.28)	141 (4 ECRs)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	The evidence suggests that TXB-A does not increase any adverse events after 3 months post-treatment.

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explanations

a. We downgraded the evidence one level due to the lack of information about random sequence generation, allocation concealment and selective report, and also the high risk of performance bias (mainly related to blinding of participants).

b. We downgraded one level due to imprecision (small sample size and wide confidence interval)

5. DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática avaliou a eficácia e segurança do TXB-A no tratamento da dor da ATM muscular, com base na hipótese de que os efeitos relaxantes musculares da toxina sobre os músculos mastigatórios poderia ajudar a reduzir este tipo de dor⁽⁶⁸⁾. Foi realizada uma pesquisa ampla e sensível, sem restrições de linguagem ou data, e 12 ECRs foram identificados envolvendo apenas 362 participantes no total, que cumpriram os critérios de seleção. Há evidências de baixa certeza de que o TXB-A é estatisticamente, mas não clinicamente, melhor do que o placebo para a redução da dor na ATM um mês após o tratamento, mas não em três ou seis meses após o tratamento. Não houve diferenças entre o TXB-A versus o placebo em eventos adversos, a abertura máxima da boca ou o uso de medicação para dor, em qualquer período avaliado. Não houve diferenças significativas na redução da dor ou eventos adversos, três e seis meses após o tratamento, entre o TXB-A versus nenhum tratamento. A TXB-A foi mais eficaz na redução da dor do que o tratamento convencional (intervenção comportamental, placas oclusais ou medicação) após um, seis e 12 meses, e mais eficaz do que a laserterapia de baixo nível (em um mês). Por outro lado, o TXB-A foi estatisticamente e clinicamente menos efetiva que a manipulação facial para redução da dor três meses após o tratamento. Não houve diferenças significativas entre o TXB-A versus outros tratamentos para amplitude da abertura bucal e eventos adversos.

A maioria dos ensaios injetou TXB-A em dois ou três pontos dos músculos masseter, temporal e pterigoideo, bilateralmente (dose total de 100 U). Apenas um ensaio⁽⁸⁰⁾ usou uma dose mais baixa (20 U em três pontos do músculo masseter), considerada como subclínica^(83, 84). Um dos ECRs⁽⁷⁹⁾ injetou uma segunda dose da toxina 15 dias após a primeira aplicação, apesar da falta da evidência para suportar este intervalo de tempo curto. A maioria dos investigadores recomendam um intervalo de dois a seis

meses para otimizar o efeito da primeira dose^(10, 27). No entanto, uma vez que não existem orientações sobre as doses e períodos de tratamento, e porque TXB-A está disponível comercialmente em diferentes diluições, é difícil determinar a eficácia e segurança de diferentes doses da toxina para dor de ATM^(56, 58, 81).

A certeza da evidência foi baixa para os desfechos primários da comparação TXB-A versus placebo. Isso significa que a confiança nas estimativas do efeito é limitada. A certeza da evidência foi classificada como baixa por causa das limitações metodológicas dos ECRs (principalmente devido à falta de mascaramento causada pela natureza da intervenção), os pequenos tamanhos das amostras, os amplos intervalos de confiança e a magnitude do efeito.

Esta revisão tem vários pontos fortes. Seguiu as recomendações do manual Cochrane para revisões sistemáticas das intervenções⁽⁸⁸⁾. Os 12 ensaios incluídos nesta revisão fazem da maior revisão sistemática até o momento em TXB-A para o tratamento da dor da ATM relacionada à hiperatividade muscular. A identificação destes ensaios foi atribuída à estratégia de pesquisa ampla e sensível. No entanto, a revisão sistemática tem suas limitações. Apesar dos esforços, houve dificuldades em obter informações adicionais para a maioria dos ECRs incluídos. Por exemplo, um dos ensaios foi apresentado apenas como um resumo^(33, 56) e não foram obtidas informações adicionais dos autores. Não foi possível estimar o efeito desta falta de informação sobre os resultados da revisão. Além disso, não é possível descartar o possível efeito do viés de publicação. Isso significa que é possível que existam ECRs com achados não-significativos que não foram incluídos nesta revisão porque eles não foram publicados. Também é importante notar que 10 de 12 ECRs incluídos na revisão foram financiados por empresas que produzem TXB-A, que também é um viés potencial. Outra limitação da revisão é que não encontramos

nenhum estudo que tenha avaliado desfechos importantes como qualidade de vida e capacidade funcional dos pacientes.

Outra revisão sistemática publicada em 2015 incluiu cinco ensaios (117 participantes no total) e relatou achados semelhantes no tratamento com TXB-A para dor na ATM. Entretanto, por causa da heterogeneidade entre os estudos, os autores dessa revisão não realizaram nenhuma metanálise⁽⁸³⁾.

A TXB-A demonstrou ser mais eficaz do que placebo para a redução da dor somente um mês após o tratamento e mais eficaz do que o tratamento convencional um, três e 12 meses pós-tratamento. No entanto, estas diferenças não foram clinicamente relevantes. Esses achados devem ser discutidos com os pacientes e verificados devido aos custos associados a essa intervenção. Verificou-se também que a TXB-A para dor na ATM é uma intervenção segura, uma vez que nenhum dos estudos relatou quaisquer efeitos adversos (como paralisia facial, fadiga muscular ou modificações estéticas).

Avaliando a revisão da literatura sobre o efeito da TXB-A para tratamento da dor miofascial fica mais evidente que uma análise mais aprofundada sobre o assunto é necessária, tanto para melhorar a qualidade da evidência como para a padronização do efeito dose-resposta. Em um estudo duplo-cego avaliando a eficácia da TXB-A para tratamento da enxaqueca a aplicação de doses mais baixas (25U) demonstraram ser mais eficazes quando comparadas a doses mais altas (75U)⁽⁴⁷⁾. A TXB-A demonstrou ser mais eficaz em baixas doses quando indicadas para o tratamento da dor associada a espasmos musculares. O efeito de doses mais baixas pode ser favorável para não promover a fraqueza dos músculos faciais. O alívio da dor envolve o efeito da TXB-A sobre a inervação sensorial aferente.

É importante mencionar que alguns estudos demonstraram efeitos negativos nos músculos da mastigação após a aplicação da TXB-A^(12, 85). Alguns possíveis efeitos

colaterais de perdas ósseas na região condilar e nas regiões alveolares da mandíbula podem estar associadas à TXB-A^(69, 86). No futuro novos ECRs devem ser conduzidos para uma avaliação mais detalhada sobre os efeitos adversos e sobre o risco de osteopenia ou mesmo fraturas mandibulares, em situações mais graves. Se a TXB-A tem potencial para causar alterações significativas⁽⁸⁷⁾.

Com base nos resultados de uma pesquisa abrangente e sensível e avaliando os ECRs disponíveis de acordo com a proposta metodológica do presente estudo não foram obtidas evidências robustas para apoiar ou refutar o uso da toxina botulínica tipo A para o tratamento da dor relacionada a DTM bem como para a hipertrofia de masseter. Muitas questões permanecem sem respostas para fortalecer ou não a indicação do uso da TXB-A como tratamento^(35, 73).

Mesmo que alguns estudos apontem para o uso da TXB-A e demonstrem algum benefício, algumas questões são relevantes e devem ser consideradas como o custo mais elevado da intervenção e o tempo de efeito da TXB-A para promover o alívio da dor. Também é importante considerar a possibilidade de gerar um efeito vacina frente ao uso da TXB-A devido a produção de anticorpos, o que poderá acarretar a diminuição ou inativação do efeito da TXB-A. Porém em quadros de dor crônica com comprometimento severo da qualidade de vida do indivíduo o valor terapêutico do uso da TXB-A pode ser uma boa opção de tratamento⁽⁴⁾.

O uso da TXB-A para o tratamento da dor muscular relacionada a ATM, ainda levanta dúvidas quanto sua efetividade, porém futuros estudos, bem conduzidos e com padronização das doses de TXB-A aplicada aos músculos da mastigação poderão fortalecer essa opção de tratamento.

6. CONCLUSÃO

O uso de TXB-A melhora a dor muscular nos pacientes com DTMs em comparação com placebo. No entanto, a certeza da evidência é baixa.

Os achados desta revisão são insuficientes para apoiar ou refutar o uso dessa intervenção.

Não há evidências para avaliar a segurança e mais ensaios de alta qualidade são necessários para aumentar a nossa certeza sobre a eficácia desta intervenção e para fazer recomendações para a prática clínica.

Esses ECRs devem ter tamanhos de amostra maiores, avaliar os desfechos que são relevantes para os pacientes e seguir as recomendações de relatórios do CONSORT (padrões consolidados de relatórios) ⁽⁹¹⁾.

PRODUTO TÉCNICO

Diretrizes para estudos futuros

Baseado nos resultados no presente estudo e devido a baixa certeza da evidência sobre o uso da toxina botulínica (TXB-A) para dor temporomandibular, recomendamos que algumas diretrizes sejam adotadas para a condução de novos estudos e que venham a corroborar ou não para os nossos achados. Para isso, é necessário que a metodologia seja bem descrita conforme as diretrizes do CONSORT⁽⁹¹⁾.

Crítérios de um Ensaio Clínico Randomizado

A seleção dos participantes deve ser realizada de maneira aleatória para ambos os grupos, intervenção e placebo, de acordo com o protocolo e planejamento prévio da pesquisa.

- Ensaios clínicos podem comparar uma nova abordagem terapêutica a um padrão de tratamento já disponível, a um placebo (tratamento inativo), ou a nenhuma intervenção.
- Os ECRs são indicados quando uma nova abordagem ou tipo de tratamento está sendo estudada, e não está claro se será útil, prejudicial, ou não será diferente das alternativas disponíveis (incluindo nenhuma intervenção).
- Os investigadores devem tentar determinar a segurança e a eficácia da intervenção medindo os resultados nos participantes.

Sugestão de Ensaio Clínico Randomizado

Tipo de estudo: Ensaios clínicos randomizados (ECRs) do tipo paralelo.

Tipos de participantes: Adultos (acima de 18 anos), de ambos os sexos, com diagnóstico clínico de disfunção temporomandibular (DTM) de origem muscular, de acordo com

critérios como os Critérios de Diagnósticos em Pesquisa para Desordens Temporomandibulares (RDC/TMD - *Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders*) ou as recomendações da Associação Americana de Dor Orofacial (AAOP - *American Association of Orofacial Pain*).

Critérios de Exclusão: Grávidas e lactantes, menores de 18 anos, pacientes com subluxação, distúrbio central ou neuropático que afeta os músculos mastigatórios, dor miofascial de cervical e/ou fibromialgia.

Futuros ensaios clínicos randomizados com alta qualidade são necessários. Esses estudos devem seguir:

- Recomendações do CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*)⁹¹;
- Planejamento e protocolo do estudo;
- Aprovação do Código de Ética e Pesquisa por envolver seres humanos;
- Definição do local da pesquisa;
- Definição do tamanho da amostra (aproximadamente 200 participantes em cada grupo), considerando que as perdas e o não relato adequado das perdas podem comprometer a qualidade dos resultados, devido ao risco de viés;
- Geração de sequência da sequência de randomização por métodos adequados (programas específicos computadorizados);
- Ocultação adequada da alocação (uso de envelopes opacos e selados);
- Mascaramento dos participantes, equipe e avaliadores dos desfechos;
- Treinamento adequado da equipe para aplicação das injeções;
- Metodologia detalhada para a execução adequada;
- Relato de cada etapa do estudo conforme o planejamento e protocolo do estudo;
- Padronização de parâmetros clínicos:

Parâmetros Clínicos

Grupos de aplicação: Grupo I - TXB-A versus Grupo II – Placebo (solução salina);

Músculos de aplicação: Masseter e Temporal bilateralmente;

Diluição da TXB-A: A diluição deverá seguir os parâmetros de diluição seca, ou seja, cada 100U de TXB-A para 1 ml de solução estéril de cloreto de sódio 0,9%.

Dosagem: 40 U no músculo masseter de cada lado e 20 U no temporal de cada lado;

Aplicação: a cada 3 meses por um a dois anos.

Tempo de Acompanhamento: 1 mês curto prazo, 6 meses médio prazo intermediário e 12 meses longo prazo.

Objetivo

Como objetivo dessa proposta de estudo é de avaliar a efetividade e a segurança do uso da TXB-A para o tratamento da dor temporomandibular muscular de acordo com os parâmetros pré-estabelecidos. A pergunta estruturada foi baseada no seguinte:

P (população) = adultos portadores de DTM de origem muscular;

I (intervenção) = toxina botulínica tipo A

C (controle) = placebo;

O (“outcomes”) = intensidade da dor, eventos adversos graves, qualquer evento adverso, qualidade de vida.

Tipos de desfechos propostos

Desfechos primários

- Intensidade da dor, avaliada por meio de escalas validadas como, por exemplo, a Escala Analógica Visual (EAV) entre outras ⁴²;

- Qualidade de vida, avaliada por meio de questionários validados como o SF-36, entre outros ⁵⁰;
- Eventos adversos graves, mensurados com a proporção de participantes que sofreram pelo menos um evento adverso (por exemplo, infecção, disfagia, entre outros);
- Qualquer evento adverso, mensurado com a proporção de participantes que sofreram pelo menos um evento adverso (por exemplo, fadiga ao mastigar, paralisia muscular, alteração estética, alergia, cefaleia, entre outros).

Desfechos secundários

- Função, avaliada por questionários validados como o Questionário e Índice de Limitação Funcional Mandibular (MFIQ)⁴⁷, o Índice de Disfunção Clínica Crânio-Mandibular (IDCCM ou Índice de Helkimo)²⁰ entre outros;
- Uso de medicação analgésica, mensurado pela quantidade (ou dosagem) de comprimidos consumidos ao dia.

Implicações

- Treinamento adequado e supervisão da equipe para aplicação pontual nos músculos que receberão injeções nos grupos de TXB-A ou de placebo;
- Registro do protocolo do estudo em uma base de registros (exemplo, Clinicaltrials.gov, Current Controlled Trials, entre outras).
- Relato do estudo de acordo com os critérios pré-estabelecidos (CONSORT - *Consolidated Standards of Reporting Trials*)⁹¹.

7. REFERÊNCIAS

1. 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.
2. Prasad SR, Kumar NR, Shruthi HR, Kalavathi SD. Temporomandibular pain. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2016;20(2):272-5.
3. Sidebottom AJ, Patel AA, Amin J. Botulinum injection for the management of myofascial pain in the masticatory muscles. A prospective outcome study. *The British journal of oral & maxillofacial surgery*. 2013;51(3):199-205.
4. Chen Y-W, Chiu Y-W, Chen C-Y, Chuang S-K. Botulinum toxin therapy for temporomandibular joint disorders: a systematic review of randomized controlled trials 2015-1-1. 1018-26 p.
5. Macfarlane TV, Blinkhorn AS, Davies RM, Kincey J, Worthington HV. Oro-facial pain in the community: prevalence and associated impact. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2002;30(1):52-60.
6. Lovgren A, Haggman-Henrikson B, Visscher CM, Lobbezoo F, Marklund S, Wanman A. Temporomandibular pain and jaw dysfunction at different ages covering the lifespan - A population based study. *Eur J Pain*. 2016;20(4):532-40.
7. Sidebottom AJ, Patel AA, Amin J. Botulinum injection for the management of myofascial pain in the masticatory muscles. A prospective outcome study. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2013;51(3):199-205.
8. Haggman-Henrikson B, Alstergren P, Davidson T, Hogestatt ED, Ostlund P, Tranaeus S, et al. Pharmacological treatment of oro-facial pain - health technology assessment including a systematic review with network meta-analysis. *J Oral Rehabil*. 2017;44(10):800-26.
9. Soares A, Andriolo RB, Atallah AN, da Silva EM. Botulinum toxin for myofascial pain syndromes in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(7):Cd007533.
10. Arezzo JC. Possible mechanisms for the effects of botulinum toxin on pain. *Clin J Pain*. 2002;18(6 Suppl):S125-32.
11. Soares A, Andriolo RB, Atallah AN, da Silva EMK. Botulinum toxin for myofascial pain syndromes in adults 2014 2014-1-25. CD007533 p.
12. De la Torre Canales G, Câmara-Souza MB, do Amaral CF, Garcia RCMR, Manfredini D. Is there enough evidence to use botulinum toxin injections for bruxism management? A systematic literature review 2017 2017-1-1. 727-34 p.
13. Okeson JP. The classification of orofacial pains. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2008;20(2):133-44, v.
14. Dahlstrom L, Carlsson GE. Temporomandibular disorders and oral health-related quality of life. A systematic review. *Acta Odontol Scand*. 2010;68(2):80-5.
15. Ambalavanar R, Moutanni A, Dessem D. Inflammation of craniofacial muscle induces widespread mechanical allodynia. *Neurosci Lett*. 2006;399(3):249-54.
16. Wiesinger B, Malker H, Englund E, Wanman A. Does a dose-response relation exist between spinal pain and temporomandibular disorders? *BMC Musculoskelet Disord*. 2009;10:28.
17. Marklund S, Wiesinger B, Wanman A. Reciprocal influence on the incidence of symptoms in trigeminally and spinally innervated areas. *Eur J Pain*. 2010;14(4):366-71.
18. Bakke M. [Temporomandibular dysfunction causes orofacial pain]. *Ugeskr Laeger*. 2010;172(44):3037-9.
19. Hargreaves KM. Orofacial pain. *Pain*. 2011;152(3 Suppl):S25-32.

20. Tosato Jde P, Biasotto-Gonzalez DA, Gonzalez Tde O. [Presence of temporomandibular joint discomfort related to pacifier use]. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2005;71(3):365-8.
21. Slade GD, Ohrbach R, Greenspan JD, Fillingim RB, Bair E, Sanders AE, et al. Painful Temporomandibular Disorder: Decade of Discovery from OPPERA Studies. *J Dent Res*. 2016;95(10):1084-92.
22. Schiffman E, Ohrbach R, Truelove E, Look J, Anderson G, Goulet JP, et al. Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD) for Clinical and Research Applications: recommendations of the International RDC/TMD Consortium Network* and Orofacial Pain Special Interest Groupdagger. *J Oral Facial Pain Headache*. 2014;28(1):6-27.
23. List T, Axelsson S, Leijon G. Pharmacologic interventions in the treatment of temporomandibular disorders, atypical facial pain, and burning mouth syndrome. A qualitative systematic review. *J Orofac Pain*. 2003;17(4):301-10.
24. Johansson Cahlin B, Samuelsson N, Dahlstrom L. Utilization of pharmaceuticals among patients with temporomandibular disorders: a controlled study. *Acta Odontol Scand*. 2006;64(3):187-92.
25. List T, Axelsson S. Management of TMD: evidence from systematic reviews and meta-analyses. *J Oral Rehabil*. 2010;37(6):430-51.
26. Bogucki ZA, Kownacka M. Clinical Aspects of the Use of Botulinum Toxin Type A in the Treatment of Dysfunction of the Masticatory System. *Adv Clin Exp Med*. 2016;25(3):569-73.
27. Emara AS, Faramawey MI, Hassaan MA, Hakam MM. Botulinum toxin injection for management of temporomandibular joint clicking. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2013;42(6):759-64.
28. Pihut M, Wisniewska G, Majewski P, Gronkiewicz K, Majewski S. Measurement of occlusal forces in the therapy of functional disorders with the use of botulinum toxin type A. *J Physiol Pharmacol*. 2009;60 Suppl 8:113-6.
29. Alvaro-Gonzalez LC, Fernandez-Garcia JM, Aranzabal-Alustiza I, Castillo-Calvo B, Iriundo-Etxenagusia I, Rodriguez-Antiguedad A. [Botulinum toxin A in chronic refractory migraine: premarketing experience]. *Rev Neurol*. 2012;55(7):385-91.
30. Bennett RM, Goldenberg DL. Fibromyalgia, myofascial pain, tender points and trigger points: splitting or lumping? *Arthritis Res Ther*. 13. England2011. p. 117.
31. Manfredini D, Guarda-Nardini L, 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(4):453-62.
32. Friction J. Myofascial Pain: Mechanisms to Management. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2016;28(3):289-311.
33. Jiang MY, You QL. [Efficacy of semiconductor laser therapy combined with botulinum toxin A type injection in treatment of temporomandibular disorders]. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue*. 2016;25(6):758-61.
34. Fallah HM, Currimbhoy S. Use of botulinum toxin A for treatment of myofascial pain and dysfunction. *J Oral Maxillofac Surg*. 2012;70(5):1243-5.
35. Fedorowicz Z, van Zuuren EJ, Schoones J. Botulinum toxin for masseter hypertrophy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(9):Cd007510.
36. Sannomya EK, Goncalves M, Cavalcanti MP. Masseter muscle hypertrophy: case report. *Braz Dent J*. 2006;17(4):347-50.

37. 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(7):774-8.
38. Freund B, Schwartz M, Symington JM. Botulinum toxin: new treatment for temporomandibular disorders. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2000;38(5):466-71.
39. Borodic GE, Acquadro M, Johnson EA. Botulinum toxin therapy for pain and inflammatory disorders: mechanisms and therapeutic effects. *Expert Opin Investig Drugs.* 2001;10(8):1531-44.
40. Ernberg M. [The physiopathological mechanisms behind chronic myofacial pain]. *Lakartidningen.* 2002;99(32-33):3206-10.
41. Fu KY, Chen HM, Sun ZP, Zhang ZK, Ma XC. Long-term efficacy of botulinum toxin type A for the treatment of habitual dislocation of the temporomandibular joint. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2010;48(4):281-4.
42. Connelly ST, Myung J, Gupta R, Tartaglia GM, Gizdulich A, Yang J, et al. Clinical outcomes of Botox injections for chronic temporomandibular disorders: do we understand how Botox works on muscle, pain, and the brain? *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2017;46(3):322-7.
43. Alejandra Pereda C, Uson Jaeger J, Carmona L. [Systematic review: can botulinum toxin be recommended as treatment for pain in myofascial syndrome?]. *Reumatol Clin.* 2006;2(4):173-82.
44. Peloso P, Gross A, Haines T, Trinh K, Goldsmith CH, Burnie S. Medicinal and injection therapies for mechanical neck disorders. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(3):Cd000319.
45. Chapple ILC, Mealey BL, Van Dyke TE, Bartold PM, Dommisch H, Eickholz P, et al. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol.* 2018;45 Suppl 20:S68-s77.
46. Scrivani SJ, Keith DA, Kaban LB. Temporomandibular disorders. *N Engl J Med.* 2008;359(25):2693-705.
47. Aoki KR. Review of a proposed mechanism for the antinociceptive action of botulinum toxin type A. *Neurotoxicology.* 2005;26(5):785-93.
48. Rafferty KL, Liu ZJ, Ye W, Navarrete AL, Nguyen TT, Salamati A, et al. Botulinum toxin in masticatory muscles: short- and long-term effects on muscle, bone, and craniofacial function in adult rabbits. *Bone.* 2012;50(3):651-62.
49. Sposito MMdM. Toxina Botulínica do Tipo A: mecanismo de ação.
50. Smith HS, Audette J, Royal MA. Botulinum toxin in pain management of soft tissue syndromes. *Clin J Pain.* 2002;18(6 Suppl):S147-54.
51. Narita N, Funato M, Ishii T, Kamiya K, Matsumoto T. Effects of jaw clenching while wearing an occlusal splint on awareness of tiredness, bite force, and EEG power spectrum. *J Prosthodont Res.* 2009;53(3):120-5.
52. Manns A, Miralles R, Santander H, Valdivia J. Influence of the vertical dimension in the treatment of myofascial pain-dysfunction syndrome. *J Prosthet Dent.* 1983;50(5):700-9.
53. Klasser GD, Greene CS. Oral appliances in the management of temporomandibular disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009;107(2):212-23.
54. Porta M. A comparative trial of botulinum toxin type A and methylprednisolone for the treatment of myofascial pain syndrome and pain from chronic muscle spasm. *Pain.* 2000;85(1-2):101-5.

55. Kurtoglu C, Gur OH, Kurkcü 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(8):1644-51.
56. Nixdorf DR, Heo G, Major PW. Randomized controlled trial of botulinum toxin A for chronic myogenous orofacial pain. *Pain.* 2002;99(3):465-73.
57. Linde M, Hagen K, Stovner LJ. Botulinum toxin treatment of secondary headaches and cranial neuralgias: a review of evidence. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2011(191):50-5.
58. Salanti G, Del Giovane C, Chaimani A, Caldwell DM, Higgins JP. Evaluating the quality of evidence from a network meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(7):e99682.
59. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol.* 2009;62(10):e1-34.
60. Dworkin SF, LeResche L. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: review, criteria, examinations and specifications, critique. *J Craniomandib Disord.* 1992;6(4):301-55.
61. Revill SI, Robinson JO, Rosen M, Hogg MI. The reliability of a linear analogue for evaluating pain. *Anaesthesia.* 1976;31(9):1191-8.
62. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care.* 1992;30(6):473-83.
63. Stegenga B, de Bont LG, de Leeuw R, Boering G. Assessment of mandibular function impairment associated with temporomandibular joint osteoarthritis and internal derangement. *J Orofac Pain.* 1993;7(2):183-95.
64. Helkimo M. Studies on function and dysfunction of the masticatory system. II. Index for anamnestic and clinical dysfunction and occlusal state. *Sven Tandlak Tidskr.* 1974;67(2):101-21.
65. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 2016;5(1):210.
66. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj.* 2008;336(7650):924-6.
67. Gul K, Onal SA. [Comparison of non-invasive and invasive techniques in the treatment of patients with myofascial pain syndrome]. *Agri.* 2009;21(3):104-12.
68. Chaurand J, Pacheco-Ruiz L, Orozco-Saldivar H, Lopez-Valdes J. Efficacy of botulinum toxin therapy in treatment of myofascial pain. *J Oral Sci.* 2017;59(3):351-6.
69. Lee SJ, McCall WD, Jr., Kim YK, Chung SC, Chung JW. Effect of botulinum toxin injection on nocturnal bruxism: a randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil.* 2010;89(1):16-23.
70. Venancio Rde A, Alencar FG, Jr., Zamperini C. Botulinum toxin, lidocaine, and dry-needling injections in patients with myofascial pain and headaches. *Cranio.* 2009;27(1):46-53.
71. Zhang LD, Liu Q, Zou DR, Yu LF. Occlusal force characteristics of masseteric muscles after intramuscular injection of botulinum toxin A(BTX - A)for treatment of temporomandibular disorder. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2016;54(7):736-40.
72. Patel AA, Lerner MZ, Blitzer A. IncobotulinumtoxinA Injection for Temporomandibular Joint Disorder. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2017;126(4):328-33.
73. Ondo WG, Simmons JH, Shahid MH, Hashem V, Hunter C, Jankovic J. Onabotulinum toxin-A injections for sleep bruxism: A double-blind, placebo-controlled study. *Neurology.* 2018;90(7):e559-e64.

74. Nixdorf DR. BTX-A for persistent myofascial TMD pain: interpreting a small clinical trial with negative results. *Pain*. 152. United States 2011. p. 1944-5.
75. Jadhao VA, Lokhande N, Habbu SG, Sewane S, Dongare S, Goyal N. Efficacy of botulinum toxin in treating myofascial pain and occlusal force characteristics of masticatory muscles in bruxism. *Indian J Dent Res*. 2017;28(5):493-7.
76. 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.
77. Guarda-Nardini L, Manfredini D, Salamone M, Salmaso L, Tonello S, Ferronato G. Efficacy of botulinum toxin in treating myofascial pain in bruxers: a controlled placebo pilot study. *Cranio*. 2008;26(2):126-35.
78. Ernberg M, Hedenberg-Magnusson B, List T, Svensson P. Efficacy of botulinum toxin type A for treatment of persistent myofascial TMD pain: a randomized, controlled, double-blind multicenter study. *Pain*. 2011;152(9):1988-96.
79. De Carli BM, Magro AK, Souza-Silva BN, Matos Fde S, De Carli JP, Paranhos LR, et al. The effect of laser and botulinum toxin in the treatment of myofascial pain and mouth opening: A randomized clinical trial. *J Photochem Photobiol B*. 2016;159:120-3.
80. Al-Wayli H. Treatment of chronic pain associated with nocturnal bruxism with botulinum toxin. A prospective and randomized clinical study. *J Clin Exp Dent*. 2017;9(1):e112-e7.
81. Ramirez-Castaneda J, Jankovic J, Comella C, Dashtipour K, Fernandez HH, Mari Z. Diffusion, spread, and migration of botulinum toxin. *Mov Disord*. 2013;28(13):1775-83.
82. Farrar JT, Portenoy RK, Berlin JA, Kinman JL, Strom BL. Defining the clinically important difference in pain outcome measures. *Pain*. 2000;88(3):287-94.
83. Ataran R, Bahramian A, Jamali Z, Pishahang V, Sadeghi Barzegani H, Sarbakhsh P, et al. The Role of Botulinum Toxin A in Treatment of Temporomandibular Joint Disorders: A Review. *J Dent (Shiraz)*. 2017;18(3):157-64.
84. Sunil Dutt C, Ramnani P, Thakur D, Pandit M. Botulinum toxin in the treatment of muscle specific Oro-facial pain: a literature review. *J Maxillofac Oral Surg*. 2015;14(2):171-5.
85. Bessa GR, Grazziotin TC, Manzoni AP, Weber MB, Bonamigo RR. Tratamento da doença de Hailey-Hailey com toxina botulínica tipo A.
86. Matthys T, Ho Dang HA, Rafferty KL, Herring SW. Bone and cartilage changes in rabbit mandibular condyles after 1 injection of botulinum toxin. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2015;148(6):999-1009.
87. Galvez-Jimenez N, Hanson MR. Re: "Botulinum toxin type A as a migraine preventive treatment" (Silberstein S, Mathew N, Saper J, Jenkins S, for the BOTOX Migraine Clinical Research Group. *Headache*. 2000;40:445-450). *Headache*. 41. United States 2001. p. 607.
88. Higgins J, Altman D, Sterne J. Chapter 8: Assessing the risk of bias in included studies. In: Higgins J, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]: The Cochrane Collaboration; 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.
89. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration 2011; Available from www.cochrane-handbook.org.
90. IRCT2016051527894N2. Evaluation of the effect of botulinum toxin type A injection for reducing the pain in patients with myofascial pain. First Posted: April 26, 2017. Available from <https://en.irct.ir/trial/22758>.

91. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Int J Surg*. 2012;10(1):28-55.
92. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre: The Cochrane Collaboration; 2014.
93. EUCTR2018-001597-16-FI. Efficacy of botulinum toxin in treating temporomandibular disorders. First Posted: August 20, 2018. Available from https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctrsearch/search?query=eudract_number:2018-001597-16.
94. NCT03223298. Botulinum Toxin Versus Placebo Injections to Temporalis and Masseter Muscles. First Posted: July 21, 2017. Available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03223298>.
95. RBR-6jhzqd. Effect of Botulinum Toxin Treatment on the quality of life of patients with bruxism and pain in temporomandibular joint. First Posted: July 23, 2018. Available from <http://www.ensaiosclnicos.gov.br/rg/RBR-6jhzqd>.

ANEXOS

Anexo 1 - Estratégias de busca em bases de dados eletrônicas.

MEDLINE (via Pubmed)
#1 (Temporomandibular Joint Disorders [Mesh]) OR (Disorder, Temporomandibular Joint) OR (Disorders, Temporomandibular Joint) OR (Joint Disorder, Temporomandibular) OR (Joint Disorders, Temporomandibular) OR (Temporomandibular Joint Disorder) OR (TMJ Disorders) OR (Disorder, TMJ) OR (Disorders, TMJ) OR (TMJ Disorder) OR (Temporomandibular Disorders) OR (Disorder, Temporomandibular) OR (Disorders, Temporomandibular) OR (Temporomandibular Disorder) OR (Temporomandibular Joint Diseases) OR (Disease, Temporomandibular Joint) OR (Diseases, Temporomandibular Joint) OR (Joint Disease, Temporomandibular) OR (Joint Diseases, Temporomandibular) OR (Temporomandibular Joint Disease) OR (TMJ Diseases) OR (Disease, TMJ) OR (Diseases, TMJ) OR (TMJ Disease) OR (Temporomandibular Joint [Mesh]) OR (Joint, Temporomandibular) OR (Joints, Temporomandibular) OR (Temporomandibular Joints) OR TMJ OR (Temporomandibular Joint Dysfunction Syndrome [Mesh]) OR (Myofascial Pain Dysfunction Syndrome, Temporomandibular Joint) OR (TMJ Syndrome) OR (Syndrome, TMJ) OR (Costen's Syndrome) OR (Costen Syndrome) OR (Costens Syndrome) OR (Syndrome, Costen's) OR (Temporomandibular Joint Syndrome) OR (Joint Syndrome, Temporomandibular) OR (Syndrome, Temporomandibular Joint) OR (Myofascial Pain Syndromes [Mesh]) OR (Myofascial Pain Syndrome) OR (Pain Syndrome, Myofascial) OR (Pain Syndromes, Myofascial) OR (Syndrome, Myofascial Pain) OR (Syndromes, Myofascial Pain) OR (Myofascial Trigger Point Pain) OR (Trigger Point Pain, Myofascial) OR (Bruxism [Mesh]) OR (Teeth Grinding Disorder) OR (Disorder, Teeth Grinding) OR (Disorders, Teeth Grinding) OR (Grinding Disorder, Teeth) OR (Grinding Disorders, Teeth) OR (Teeth Grinding Disorders) OR (Sleep Bruxism [Mesh]) OR (Bruxism, Sleep) OR (Bruxisms, Sleep) OR (Sleep Bruxisms) OR (Nocturnal Teeth Grinding Disorder) OR (Teeth Grinding Disorder, Nocturnal) OR (Bruxism, Nocturnal) OR (Bruxisms, Nocturnal) OR (Nocturnal Bruxism) OR (Nocturnal Bruxisms) OR (Sleep Bruxism, Childhood) OR (Childhood Sleep Bruxism) OR (Childhood Sleep Bruxisms) OR (Sleep Bruxisms, Childhood) OR (Sleep-Related Bruxism) OR (Bruxism, Sleep-Related) OR (Bruxisms, Sleep-Related) OR (Sleep Related Bruxism) OR (Sleep-Related Bruxisms) OR (Sleep Bruxism, Adult) OR (Adult Sleep Bruxism) OR (Adult Sleep Bruxisms) OR (Sleep Bruxisms, Adult) #2 (Botulinum Toxins, Type A) OR (Botulinum Neurotoxin A) OR (Neurotoxin A, Botulinum) OR (Clostridium botulinum A Toxin) OR (Clostridium Botulinum Toxin Type A) OR (Botulinum A Toxin) OR (Toxin, Botulinum A) OR (Botulinum Toxin Type A) OR Meditoxin OR Neuronox OR Oculinum OR (BTX-A) #3 #1 AND #2
CENTRAL
#1 MeSH descriptor: [Temporomandibular Joint Disorders] explode all trees #2 MeSH descriptor: [Temporomandibular Joint] explode all trees #3 MeSH descriptor: [Bruxism] explode all trees #4 #1 or #2 or #3 #5 MeSH descriptor: [Botulinum Toxins, Type A] explode all trees #6 MeSH descriptor: [Botulinum Toxins] explode all trees #7 #5 OR #6

#8 #4 AND 7
EMBASE
#1 'temporomandibular joint'/exp OR 'temporomandibular joint disorder'/exp OR 'bruxism'/exp #2 'botulinum toxin a'/exp #3 #1 AND #2
LILACS e BBO - Bibliografia Brasileira de Odontologia
#1 MH:"Transtornos da Articulação Temporomandibular" OR MH:"Temporomandibular Joint Disorders" OR MH:"Trastornos de la Articulación Temporomandibular" OR MH: Bruxismo OR MH:Bruxism OR MH:Bruxismo OR (Transtornos da Articulação Temporomandibular) OR (Temporomandibular Joint Disorders) OR (Trastornos de la Articulación Temporomandibular) OR (Transtornos da ATM) OR (TMJ Diseases) OR (Temporomandibular Disorders) OR (Temporomandibular Joint Diseases) OR (Disease, TMJ) OR (Disease, Temporomandibular Joint) OR (Diseases, TMJ) OR (Diseases, Temporomandibular Joint) OR (Disorder, TMJ) OR (Disorder, Temporomandibular) OR (Disorder, Temporomandibular Joint) OR (Disorders, TMJ) OR (Disorders, Temporomandibular) OR (Disorders, Temporomandibular Joint) OR (Joint Disease, Temporomandibular) OR (Joint Diseases, Temporomandibular) OR (Joint Disorder, Temporomandibular) OR (Joint Disorders, Temporomandibular) OR (TMJ Disease) OR (TMJ Disorder) OR (Temporomandibular Disorder) OR (Temporomandibular Joint Disease) OR (Temporomandibular Joint Disorder) OR (TMJ Disorders) OR (Trastorno ATM) OR MH:C05.500.607.221.897\$ OR MH:C05.550.905\$ OR MH:C05.651.243.897\$ OR MH:C07.320.610.291.897\$ OR MH:C07.678\$ OR C07.793.099\$ #2 MH:"Toxinas Botulínicas Tipo A" OR MH:"Botulinum Toxins, Type A" OR (Toxinas Botulínicas Tipo A) OR (Botulinum Toxins, Type A) OR (Toxinas Botulínicas Tipo A) OR (Toxina Botulínica Tipo A) OR (Toxina de Clostridium botulinum Tipo A) OR (Botulinum A Toxin) OR (Botulinum Neurotoxin A) OR (Clostridium Botulinum Toxin Type A) OR (Clostridium botulinum A Toxin) OR Meditoxin OR Neuronox OR Oculinum OR (Neurotoxin A, Botulinum) OR (Toxin, Botulinum A) OR (Botulinum Toxin Type A) OR MH:D08.811.277.656.300.480.153.100\$ OR MH:D08.811.277.656.675.374.153.100\$ OR MH:D12.776.097.156.100\$ OR MH:D23.946.123.179.050\$ #3 #1 AND #2
Scopus
"temporomandibular joint" AND "botulinum toxin a" (160)
Web of Science
"temporomandibular joint" AND "botulinum toxin a" (17)
Clinicaltrials.gov
"Temporomandibular Joint Disorders" AND "Botulinum Toxins" (1)
WHO (ICTPR)
"Temporomandibular Joint Disorders" AND "Botulinum Toxins" (5)

Anexo 2. Critérios de avaliação do Risco de Viés.

ECR	Geração da sequência de alocação (viés de seleção)	Sigilo de alocação (viés de seleção)	Mascaramento dos participantes e profissionais (viés de desempenho)	Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção)	Dados incompletos de desfechos (viés de atrito)	Relatos seletivos de desfechos (viés de comunicação)	Outras fontes de viés
<i>Ondo 2018</i>	Baixo risco Quote: "Random number generator program".	Risco incerto Comentário: não há informações suficientes para julgamento.	Alto risco Comentário: a natureza da intervenção não permitiu o mascaramento dos participantes e do pessoal.	Risco incerto Comentário: não há informações suficientes para julgamento.	Baixo risco Quote: "All 13 randomized to BoNT-A and 9 of 10 randomized to placebo completed the study." Comentário: baixa taxa de perda (7,7%).	Alto risco Comentário: o protocolo do estudo está disponível. No entanto, os desfechos relatados não foram pré-especificados no protocolo.	Baixo risco Comentário: não há outras fontes potenciais de viés.
<i>Patel 2017</i>	Baixo risco Quote: "Subjects were then randomized via random computer generated number".	Risco incerto Comentário: não há informações suficientes para julgamento.	Alto risco Comentário: a natureza da intervenção não permitiu o mascaramento dos participantes e do pessoal.	Alto risco Quote: "Patients were then sent home with a pain diary". Comentário: todos os desfechos foram relatados pelo paciente, sem mascaramento para o grupo intervenção.	Baixo risco Quote: "Data were available for 19 of 20 patients (1 patient dropped out due to a family illness and moved out of state)". Comentário: baixa taxa de perda (5%).	Risco incerto Comentário: o protocolo de estudo não está disponível.	Baixo risco Comentário: não há outras fontes potenciais de viés.
<i>Jadhao 2017</i>	Risco incerto Comentário: não há informações suficientes para julgamento.	Risco incerto Comentário: não há informações suficientes para julgamento.	Alto risco Comentário: a natureza da intervenção não permitiu o mascaramento dos participantes e do pessoal.	Risco incerto Comentário: não há informações suficientes para julgamento.	Risco incerto Comentário: não há informações suficientes para julgamento.	Risco incerto Comentário: o protocolo de estudo não está disponível.	Risco incerto Comentário: as características basais não foram descritas.
<i>Al-Wayli 2017</i>	Risco incerto Comentário: não há informações suficientes para julgamento.	Risco incerto Comentário: não há informações suficientes para julgamento.	Alto risco Comentário: : a natureza da intervenção não permitiu o mascaramento dos participantes e do pessoal.	Risco incerto Comentário: não há informações suficientes para julgamento.	Baixo risco Quote: "All patients were evaluated at 3 weeks, 2 months, 6 months, and 1 year".	Risco incerto Comentário: o protocolo de estudo não está disponível.	Baixo risco Comentário: não há outras fontes potenciais de viés.

<i>De Carli 2016</i>	Baixo risco Quote: "Randomization was performed through an online program (www.random.org) so it would be as impartial as possible". Comentário: os métodos para a geração da sequência aleatória foram descritos e parecem ser apropriados.	Baixo risco Quote: "The allocation concealment was performed by lottery. This was done by placing numbers 1 and 2 in an envelope. When the patients previously selected for the study arrived, they withdrew the envelope number and "self-allocated" in the respective group". Comentário: autores "resposta via e-mail	Alto risco Comentário: a natureza da intervenção não permitiu o mascaramento dos participantes e do pessoal.	Baixo risco Quote: "There was masking of outcome assessors." Comentário: autores "resposta via e-mail	Alto risco Quote: "18 patients were able for treatment. Only 16 showed up, and one quit treatment during the experiment." Comentário: alta taxa de perdas (16,6%) e as razões para perdas não foram descritas.	Risco incerto Comentário: o protocolo de estudo não está disponível.	Risco incerto Comentário: as características basais não foram descritas.
<i>Jiang 2016</i>	Risco incerto Comentário: não há informações suficientes para julgamento.	Risco incerto Comentário: não há informações suficientes para julgamento	Alto risco Comentário: : a natureza da intervenção não permitiu o mascaramento dos participantes e do pessoal.	Risco incerto Comentário: não há informações suficientes para julgamento.	Risco incerto Comentário: não há informações suficientes para julgamento.	Risco incerto Comentário: não há informações suficientes para julgamento.	Risco incerto Comentário: não há informações suficientes para julgamento.
<i>Zhang 2016</i>	Risco incerto Comentário: não há informações suficientes para julgamento.	Risco incerto Comentário: não há informações suficientes para julgamento.	Alto risco Comentário: : a natureza da intervenção não permitiu o mascaramento dos participantes e do pessoal.	Risco incerto Comentário: não há informações suficientes para julgamento.	Baixo risco Quote: "All patients were followed-up for 6 months after treatment" "	Risco incerto Comentário: o protocolo de estudo não está disponível.	Risco incerto Comentário: as características basais não foram descritas.
<i>2012 Watch- Nardini</i>	Risco incerto Comentário: não há informações suficientes para julgamento.	Risco incerto Comentário: não há informações suficientes para julgamento.	Alto risco Comentário: : a natureza da intervenção não permitiu o mascaramento dos participantes e do pessoal.	Risco incerto Comentário: não há informações suficientes para julgamento.	Baixo risco Comentário: sem perdas.	Risco incerto Comentário: o protocolo de estudo não está disponível.	Baixo risco Comentário: não há outras fontes potenciais de viés.
<i>Ernberg 2011</i>	Baixo risco Quote: "Randomization was performed through an online program (www.random.org) so it would be as	Low risk Quote: "For each patient, a file holder with the case report form (CRF) was made, and a note	Alto risco Comentário: : a natureza da intervenção não permitiu o mascaramento dos	Baixo risco Quote: "to ensure that the patient, the investigator, and the dental assistant were blinded. BTX-A	Baixo risco Quote: "only one dropped out. This patient completed the first half of the study	Risco incerto Comentário: o protocolo de estudo não está disponível.	Baixo risco Comentário: não há outras fontes potenciais de viés.

	impartial as possible"	with the order of drugs for the patient."	participantes e do pessoal.	and saline have the same colorless appearance."	(BTX-A injection)"		
<i>Guarda-Nardini 2008</i>	Risco incerto Comentário: não há informações suficientes para julgamento.	Risco incerto Comentário: não há informações suficientes para julgamento.	Alto risco Comentário: a natureza da intervenção não permitiu o mascaramento dos participantes e do pessoal.	Risco incerto Comentário: não há informações suficientes para julgamento.	Risco incerto Comentário: não há informações suficientes para julgamento.	Risco incerto Comentário: o protocolo de estudo não está disponível.	Baixo risco Comentário: não há outras fontes potenciais de viés.
<i>Kurtoglu 2008</i>	Baixo risco Quote: "The first examiner, who dealt with randomization and blinding,"	Baixo risco Quote: "Twelve envelopes containing papers marked "botulinum toxin A," and 12 envelopes containing papers marked "placebo" were closed tightly, mixed thoroughly, and given numbers from 1 to 24." números de 1 a 24. "	Alto risco Comentário: a natureza da intervenção não permitiu o mascaramento dos participantes e do pessoal.	Alto risco Quote: "Subjects filling out the questionnaire were alone." Comentários: todos os desfechos foram relatados pelo paciente, sem mascaramento para o grupo intervenção.	Baixo risco Comentário: sem perdas.	Risco incerto Comentário: o protocolo de estudo não está disponível.	Risco incerto Comentário: as características basais não foram descritas.
<i>von Lindern 2003</i>	Risco incerto Comentário: não há informações suficientes para julgamento.	Risco incerto Comentário: não há informações suficientes para julgamento.	Alto risco Comentário: a natureza da intervenção não permitiu a cegueira dos participantes e do pessoal.	Risco incerto Comentário: não há informações suficientes para julgamento.	Risco incerto Comentário: não há informações suficientes para julgamento.	Risco incerto Comentário: o protocolo de estudo não está disponível.	Risco incerto Comentário: as características basais não foram descritas.

<i>Nixdorf 2002</i>	Baixo risco Quote: "Patients were randomly assigned to one of the two different treatment groups by a computer-generated sequence prior to enrollment."	Risco incerto Comentário: não há informações suficientes para julgamento.	Alto risco Comentário: a natureza da intervenção não permitiu a cegueira dos participantes e do pessoal.	Risco incerto Comentário: não há informações suficientes para julgamento.	Alto risco Quote: "Only ten patients completed the entire study, while five dropped out" Comentário: alta taxa de perdas (32%)	Risco incerto Comentário: o protocolo de estudo não está disponível.	Baixo risco Comentário: não há outras fontes potenciais de viés.
-------------------------	--	--	---	--	---	---	---

Anexo 3. Artigo Científico publicado no periódico The Journal of Pain.

Journal Pre-proof

Botulinum toxin type A for painful temporomandibular disorders:
systematic review and meta-analysis

Daniel Machado Dentist ,
Ana Luiza Cabrera Martimbianco PhD Physical therapist ,
Sandra Kalil Bussadori PhD Dentist , Rafael Leite Pacheco MD ,
Rachel Riera MD. PhD , Elaine Marcílio Santos PhD Dentist

PII: S1526-5900(19)30793-X
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2019.08.011>
Reference: YJPAI 3785

To appear in: *Journal of Pain*

Received date: 14 May 2019
Revised date: 29 July 2019
Accepted date: 11 August 2019

Please cite this article as: Daniel Machado Dentist , Ana Luiza Cabrera Martimbianco PhD Physical therapist , Sandra Kalil Bussadori PhD Dentist , Rafael Leite Pacheco MD , Rachel Riera MD. PhD , Elaine Marcílio Santos PhD Dentist , Botulinum toxin type A for painful temporomandibular disorders: systematic review and meta-analysis, *Journal of Pain* (2019), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2019.08.011>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© Published by Elsevier Inc. on behalf of the American Pain Society

