



CATÓLICA
FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA

VISEU

**A TOXINA BOTULÍNICA NO TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS
TEMPOROMANDIBULARES
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Dissertação apresentada à Universidade Católica Portuguesa
para obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Por:

Matilde Martins da Silva Miroto

Viseu, 2023



CATÓLICA
FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA

VISEU

**A TOXINA BOTULÍNICA NO TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS
TEMPOROMANDIBULARES
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Dissertação apresentada à Universidade Católica Portuguesa
para obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Por:

Matilde Martins da Silva Miroto

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Patrícia Fonseca

Coorientadora: Prof.^a Dr.^a Helena Salgado

Viseu, 2023

*“Ainda que madраста,
a vida,
e se entretenha a demolir,
uma a uma,
todas as pedras
do castelo dos nossos sonhos,
resta sempre a poesia
para nos apontar uma flor à beira do
caminho.”*

Miguel Leitão

Dedico ao avô Joaquim

Agradecimentos

À minha orientadora, Prof.^a Doutora Patrícia Fonseca por todo o apoio, pela paciência, dedicação, carinho e principalmente pelo seu profissionalismo dado ao longo desta jornada. Não podia ter escolhido melhor orientadora para me ajudar na realização desta dissertação.

À minha coorientadora, Prof.^a Doutora Helena Salgado por toda motivação e ajuda prestada.

Aos meus pais, queria expressar o meu mais profundo agradecimento nesta etapa final do meu curso. A jornada até aqui foi desafiadora, mas graças ao amor, apoio e dedicação incansável, alcancei este marco tão importante na minha vida acadêmica.

Em particular, à minha mãe que sempre esteve ao meu lado, encorajando-me quando eu duvidava de mim mesma, apoiando-me nos momentos mais difíceis e celebrando comigo cada conquista que alcancei.

À minha irmã, ao meu “Pedrinho” e ao Nuno gostaria de deixar registado o meu mais sincero agradecimento. A minha jornada acadêmica não seria a mesma sem o amor e o apoio que recebo de cada um deles.

Ao meu tio Paulo, ao melhor tio que alguma vez poderia ter, agradeço a presença constante e apoio emocional que sempre me proporcionou. Pela sua disponibilidade em me ouvir, em me ajudar e em me encorajar para nunca desistir.

Ao avô Joaquim e ao tio “padre” que me deixaram durante esta jornada, mas que sempre me apoiaram e sei que onde eles estejam, estarão orgulhosos da caminhada que fiz.

À minha amiga Maria Beatriz, por me acompanhar ao longo desta jornada. Sempre com palavras de carinho e apoio.

À “Vani”, a melhor binómia que podia ter escolhido, a pessoa que mais me aturou durante este percurso, nos melhores e nos piores momentos. Agradeço-lhe do fundo do coração.

Por fim, agradeço a todos os meus amigos que sempre me apoiaram e ajudaram nesta etapa de vida e que os levarei para sempre comigo.

Resumo

Introdução: A aplicação da Toxina Botulínica (TB) no tratamento dos pacientes com Distúrbios Temporomandibulares (DTM) é pouco estudada. Assim, o objetivo fundamental desta revisão sistemática é procurar evidência científica que valide a utilização da TB no tratamento de DTM.

Materiais e Métodos: A seleção dos estudos a incluir nesta revisão sistemática foi realizada por 2 investigadores independentes de acordo com as normas PRISMA, a questão de investigação pelo acrónimo PICO, e o protocolo de investigação registado no PROSPERO (n^oCRD42023388330). A pesquisa incidu em 3 bases de dados: PubMed/MEDLINE®, Web of Science® e Cochrane®. A qualidade dos estudos foi aferida através da *checklist* de Downs and Black e a concordância entre examinadores através do coeficiente de *Kappa* de Cohen. Recolheram-se dados referentes à data de realização dos estudos, à população envolvida (idade, género, tamanho da amostra), à marca de toxina utilizada, dosagem e locais de aplicação. Os principais resultados e as principais conclusões de cada estudo incluído nesta revisão foram analisados de forma comparativa.

Resultados: Através da pesquisa nas bases de dados referidas, obtiveram-se 84 artigos. Após exclusão de duplicados/triplicados obtiveram-se 76 artigos. Dos 76 foram selecionados através da leitura do título (59 artigos), leitura do resumo (36 artigos) e por fim pela leitura do artigo completo chegou-se a um total de 17 artigos incluídos para esta revisão. Foram utilizadas 3 marcas diferentes de TBA (BOTOXc Allergan®, Dysport® IPSEN, Xeomeen® MERZ) com uma média de concentração de 100U diluídas numa solução salina. A principal indicação para a aplicação de TB é patologia muscular e os locais preferenciais de infiltração são os músculos temporal e masséter.

Conclusão: De um modo geral os estudos permitem concluir que o uso da toxina botulínica demonstrou eficácia para o tratamento de DTM, no entanto continua a ser um tratamento de segunda opção.

Palavras-Chave: Distúrbios Temporomandibulares; Toxina Botulínica; Articulação Temporomandibular; Revisão Sistemática.

Abstract

Introduction: The application of Botulinum Toxin (BT) in the treatment of patients with Temporomandibular Disorders (TMD) has been poorly studied. Therefore, the primary objective of this systematic review is to seek scientific evidence validating the use of BT in the treatment of TMD.

Materials and Methods: The selection of studies to be included in this systematic review was conducted by 2 independent investigators according to PRISMA guidelines, the research question by the PICO acronym, and the research protocol registered in PROSPERO (CRD42023388330). The search focused on 3 databases: PubMed/MEDLINE®, Web of Science®, and Cochrane®. The quality of the studies was assessed using the Downs and Black checklist, and the agreement between examiners was measured using Cohen's Kappa coefficient. Data were collected regarding the date of the studies, the population involved (age, gender, sample size), the brand of toxin used, dosage, and application sites. The main results and conclusions of each study included in this review were analyzed comparatively.

Results: Through the search in the databases, 84 articles were obtained. After excluding duplicates/triplicates, 76 articles remained. Out of the 76, selection was made based on title reading (59 articles), abstract reading (36 articles), and finally, after reading the full article, a total of 17 articles were included for this review. Three different brands of BT (BOTOX® Allergan, Dysport® IPSEN, Xeomeen® MERZ) were used with an average concentration of 100U diluted in a saline solution. The main indication for BT application is muscular pathology, and the preferred infiltration sites are the temporal and masseter muscles.

Conclusion: In general, the studies allow us to conclude that the use of botulinum toxin has shown efficacy in the treatment of TMD, however, it remains a second-line treatment option.

Keywords: Temporomandibular Disorders; Botulinum Toxin; Temporomandibular Joint; Systematic Review.

Índice

Índice de Tabelas e Figuras.....	XVI
Lista de Siglas, abreviaturas e acrónimos	XVII
1.Introdução	1
1.1.A Toxina Botulínica e suas aplicações.....	3
1.2.A aplicação da Toxina Botulínica em Medicina Dentária	5
1.2.1.Cirurgia e Implantologia	5
1.2.2.Sorriso gengival.....	5
1.2.3.Sialorreia	6
1.2.4.Parafunções	7
1.2.5.Distúrbios Temporomandibulares	7
1.3.Justificação e Objetivo	9
2.Materiais e Métodos.....	11
2.1.Questão de investigação.....	13
2.2.Estratégias de pesquisa.....	14
2.3.Critérios de inclusão e exclusão e seleção de estudos	15
2.4.Extração de dados	15
2.5.Avaliação da qualidade dos estudos.....	16
3.Resultados	17
3.1.Resultados da pesquisa.....	19
3.2.Concordância entre examinadores	21
3.3.Avaliação da qualidade dos estudos.....	21
3.4.Características dos estudos	22
3.5.Efeitos adversos e principais conclusões dos estudos	27
4.Discussão	29
4.1.Seleção dos estudos.....	31
4.2.Avaliação da qualidade dos estudos.....	32
4.3.Conteúdo dos estudos	32
4.3.1.Origem dos estudos	32
4.3.2.Amostra	33
4.3.3.Diagnóstico dos DTM.....	33
4.3.4.Toxina botulínica, dosagens e áreas de aplicação	34
4.3.5.Principais conclusões dos estudos	35
4.3.6.Reflexão crítica	35
5.Conclusão	37
6.Referências Bibliográficas	41
7.Anexos	49

Índice de Tabelas e Figuras

Tabela 1: Questão de investigação (PICO)	13
Tabela 2: Metodologia de pesquisa na PubMed/MEDLINE®	14
Tabela 3: Metodologia de pesquisa na Cochrane®	14
Tabela 4: Metodologia de pesquisa na Web of Science®	14
Tabela 5: Critérios de Inclusão e Exclusão	15
Tabela 6: Interpretação do Coeficiente de Kappa de Cohen.....	15
Tabela 7: Artigos obtidos depois da pesquisa nas bases de dados.....	19
Figura 1: Fluxograma PRISMA de seleção de artigos	19
Tabela 8: Identificação dos artigos finais.....	20
Tabela 9: Avaliação de qualidades dos estudos com a checklist Downs e Black	21
Tabela 10: Características gerais dos estudos	23
Tabela 11: Toxina Botulínica e locais de aplicação	25
Tabela 12: Patologias de bases, resultados e efeitos adversos	26
Tabela 13: Principais conclusões dos estudos	27

Lista de Siglas, abreviaturas e acrónimos

ATM: Articulação temporomandibular

TBA: Toxina Botulínica do tipo A

DTM: Distúrbios Temporomandibulares

Et al.: E outros

IBTx-A: Toxina incobotulínica do tipo A

ICCM: Índice de Disfunção Clínica Craniomandibular

IMT: Índice Temporomandibular

Nº: Número

PICO: *Population* (população); *Intervention* (intervenção); *Comparison* (controlo); *Outcome* (desfecho)

PRISMA: *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*

PROSPERO: *International Prospective Register of Systematic Reviews*

TB: Toxina Botulínica

RDC/TMD: *Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders*

U: Unidades

1. Introdução

A Toxina Botulínica (TB) é uma neurotoxina produzida pela bactéria *Clostridium Botulinum*, organismo gram-positivo, anaeróbio e formador de esporos. Desde sempre se foram acumulando receios à aplicação da TB, uma vez que é uma substância mortal, evidenciando-se a sua capacidade de matar de forma rápida e eficaz.^(1, 2)

Dada a sua natureza neurotóxica, a TB é o principal agente do Botulismo, doença rara que afeta o sistema nervoso, promovendo flacidez e paralisias musculares. Ora, quando o enfraquecimento da musculatura se estende aos músculos implicados em funções vitais como a respiração, geram-se situações graves, podendo conduzir à morte dos indivíduos afetados.⁽³⁾

O Botulismo deve a sua designação ao vocábulo latino *botulos* que significa salsicha preta. De facto, esta patologia é uma intoxicação alimentar provocada pela ingestão de alimentos contaminados, nomeadamente carnes apodrecidas. Foi em 1897 que Van Ermengem, microbiologista belga, isolou a TB, observada nas fezes de um paciente que tinha ingerido salsichas podres. Na altura, deu-lhe o nome de *Bacillus Botulinus*, que em 1922 viria a ser renomeada *Clostridium Botulinum*.⁽⁴⁾

1.1. A Toxina Botulínica e suas aplicações

A TB pode encontrar-se em oito tipos sorológicos (A, B, C1, C2, D, E, F e G) com estruturas e funções moleculares semelhantes. Os sorotipos A, B, E, F e G são os mais prejudiciais para o sistema neurológico humano. A Toxina Botulínica do tipo A apesar de apresenta o maior grau de toxicidade, é a mais utilizada e comercializada em todo o mundo, conhecida pela designação de BOTOX.⁽⁴⁾

A TBA foi usada durante a I e a II Guerra Mundiais no armamento, e a partir desta utilização, os cientistas começaram a estudar o seu mecanismo de ação. A Toxina Botulínica do tipo A bloqueia a transmissão do impulso nervoso pelos motoneurónios A, impedindo-os de libertarem a acetilcolina na junção neuromuscular.^(3, 5)

Em 1973, Alan B. Scott começou a utilizar a TBA no tratamento do estrabismo e, a partir de então, o uso da toxina passou a generalizar-se com finalidades terapêuticas.^(4, 5) Em 1979, a TBA foi aprovada pela *American Food and Drug Administration* (AFDA) para o tratamento de estrabismo e blefaroespasma em adultos.⁽⁴⁾

Em 1989 após o tratamento de um paciente com blefaroespasma com a TBA, foi descoberto também que havia uma redução das rugas na região glabellar. Atribuiu-se então esse facto à paralisia dos músculos da expressão facial nessa região.⁽⁵⁾ A partir desta descoberta, a aplicação da TB expandiu-se a um ritmo uniformemente acelerado, em várias áreas da Medicina.⁽⁴⁾

A procura incansável pelo bem-estar físico e o culto desenfreado de uma boa aparência fizeram com que novos estudos se realizassem nesta área, atingindo-se um progresso extraordinário. Mais concretamente, descobriram-se terapias alternativas com incidência no tratamento de várias desordens fisiológicas que então se vinham a manifestar. Nessas desordens inscrevem-se as patologias que abrangem diferentes áreas médicas:⁽⁶⁾

- Na área da **oftalmologia** a utilização da TBA é direccionada para a correção do estrabismo, blefaroespasma, espasmo hemifacial, nistagmo adquirido, oscilopsia e fasciculação ocular benigna.⁽⁶⁾
- Na esfera da **neurologia** esta toxina é administrada no tratamento de distonias cervicais, faciais e dos membros, torcicolo espasmódico, discinesia tardia, mioclonias, tremores, cefaleia tensional, espasticidade da esclerose múltipla, paralisia progressiva supranuclear, atrofia multissistémica, rigidez extrapiramidal, doença de Parkinson e hipercinesia extrapiramidal.⁽⁶⁾
- No campo da **medicina dentária**, aplica-se no tratamento de certas afeções da face e da cavidade oral. (desenvolvido no item 1.2. página 4)
- Na **ginecologia** é indicada para tratamento do vaginismo, da vulvodínea e do mamilo irritável.⁽⁶⁾
- A **urologia** recorre à TBA para tratar a bexiga neurogénica, a prostatite e a hipertrofia benigna da próstata.⁽⁶⁾
- Na área da **fisioterapia** a sua utilização está direccionada para o tratamento de espasticidades, de sequelas de paralisia facial e de espasmos lombares.⁽⁶⁾

Se bem que a área terapêutica tenha vindo a alcançar um espaço privilegiado, permitindo a pacientes com uma série de patologias, usufruírem de uma melhor

qualidade de vida, a área da estética tem também contribuído para o incremento dos estudos e das experiências com esta toxina.⁽⁶⁾

Os padrões de beleza, cada vez mais interligados com valores de ordem social e cultural, têm motivado as pesquisas nesta área. No decorrer dos dias de hoje, o chamado rejuvenescimento facial tem sido o grande suporte da indústria cosmética, propondo tratamentos que visam restaurar a aparência juvenil. A juvenilização, o bem-estar do organismo e o próprio sentido de autoestima induzem as pessoas à procura de métodos mais económicos e menos invasivos do que as cirurgias plásticas. Assim, a TBA tem sido muito usada no tratamento de assimetrias faciais, de marcas de expressão e de hiperidrose nas mãos, nos pés, nas axilas, na face e na região inguinal. Com vista ao rejuvenescimento a TBA pode ainda atenuar rugas frontais, peri-orais, mentonianas, nasais e no pescoço. Pode ainda ser útil na correção de lábios caídos, na estabilização da ponta nasal e na elevação de sobrancelhas.⁽⁶⁾

1.2. A aplicação da Toxina Botulínica em Medicina Dentária

A Medicina Dentária tem recorrido cada vez mais a novos produtos e a técnicas que se inscrevem numa nova e revolucionária abordagem estética e funcional. Atualmente, a TB é amplamente utilizada nesta área em tratamentos cirúrgicos e de implantologia, na correção de sorrisos gengivais e de sialorreias, no controlo de parafunções e nos distúrbios temporomandibulares.

1.2.1. Cirurgia e Implantologia

A aplicação da TBA nos músculos da mastigação antes de uma cirurgia de colocação de implantes (particularmente em carga imediata) pode beneficiar os pacientes, dado que leva a uma diminuição da força muscular, o que indiretamente, favorece a osteointegração de implantes. Além disso, como a toxina induz ao relaxamento muscular, também tem uma ação terapêutica durante o processo de cicatrização e de estabilização de fraturas.⁽⁷⁾

1.2.2. Sorriso gengival

O sorriso é um dos grandes pilares no que toca à expressão de sentimentos e emoções. Em qualquer parte do mundo, é lido como expressão de felicidade ou de prazer, mas pode também traduzir emoções menos positivas, como nervosismo, troça ou escárnio. Sendo o sorriso gengival uma exposição exagerada da gengiva no ato

de sorrir, pode falar-se de anomalia quando ocorre uma exposição superior a três milímetros.⁽⁷⁾

A beleza de um sorriso não depende apenas das peças dentárias envolvidas, da sua cor, forma ou tamanho, mas também do tecido gengival exposto e da anatomia dos lábios. Para produzir um sorriso estético é necessário que todos estes fatores estejam em harmonia. É neste contexto que os tratamentos dentários concentram, cada vez mais, a sua atenção.⁽⁷⁾

As anomalias no sorriso podem apresentar diferentes etiologias como: esquelética, gengival ou muscular. A sobre-exposição de gengiva é encarada de formas diferente conforme os países e as culturas, o que torna este problema estético uma percepção subjetiva.⁽⁷⁾

Em casos considerados inestéticos, ao afetar a autoestima e a confiança da pessoa, o sorriso gengival repercute-se na disposição no bem-estar e na saúde do indivíduo.

O tratamento mais comum é o cirúrgico, com recurso à osteotomia maxilar, gengivectomias ou mesmo para ressecção de músculos envolvidos no sorriso. Todas as soluções apresentadas para a correção desta anomalia são soluções que se revelam bastante invasivas e irreversíveis. Posto isto, a TB acaba por ser uma solução atrativa na medida em que é pouco invasiva e reversível. É preciso igualmente ter em conta que com a perda da tonicidade muscular do envelhecimento, o nível de exposição gengival acaba por diminuir.⁽⁷⁾

1.2.3. Sialorreia

Sialorreia é o termo para expressar hipersalivação ou produção excessiva de saliva. Para além de impacto social significativo, esta desordem repercute-se na coordenação da deglutição e da respiração, causando frequentemente infeções e irritações orais e periorais. Para minimizar estes sintomas, o tratamento convencional tem recorrido a equipas multidisciplinares de médicos, neurologistas e fisioterapeutas, e tem passado pelo recurso a fármacos anticolinérgicos, à cirurgia e à irradiação das glândulas salivares.⁽⁸⁾

A farmacoterapia tem-se revelado muitas vezes ineficaz, originando, mesmo, efeitos adversos sistémicos desagradáveis. As outras opções mostram-se mais eficazes, mas são invasivas e acarretam riscos tanto locais como sistémicos.⁽⁸⁾

Evidencia-se, assim, o potencial terapêutico da TB ao exercer a sua ação nas terminações nervosas. A aplicação de injeções nas glândulas salivares inervadas pelo sistema parassimpático produzem uma diminuição da atividade da glândula e, conseqüentemente, diminui a secreção de saliva.⁽⁸⁾

1.2.4. Parafunções

Entende-se por parafunção toda a atividade dos músculos estomatognáticos que se exerce independentemente dos movimentos funcionais (mastigação, deglutição e fonação). Um dos exemplos mais comum de parafunção é o bruxismo com conseqüente hipertrofia muscular, particularmente do músculo masséter.⁽⁷⁾

O bruxismo é caracterizado por uma hiperatividade dos músculos da mastigação que pode manifestar-se pelo cerrar e/ou ranger os dentes. Pode ter uma duração mais ou menos prolongada e ocorrer quer durante o sono e/ou na vigília. Uma das possíveis conseqüências desta hiperatividade muscular é a hipertrofia do músculo masséter.⁽⁷⁾

A hipertrofia do masséter é o desenvolvimento exagerado do musculo que, pela sua localização anatômica pode estar na base de significativas alterações/deformações faciais. Em muitos casos esta situação leva os pacientes a recorrerem a tratamentos cirúrgicos com o risco de hematomas, de paralisia do nervo facial, de infeção, de limitação da abertura da boca e possíveis sequelas associadas à anestesia geral.⁽⁸⁾

E é aqui, então, que a TB se apresenta como uma alterativa, promovendo uma diminuição da atividade muscular.⁽⁸⁾

1.2.5. Distúrbios Temporomandibulares

Distúrbios Temporomandibulares (DTM) é o nome que se utiliza para descrever um conjunto de situações clínicas que afetam a articulação temporomandibular (ATM), os músculos mastigatórios e as estruturas associadas.⁽⁷⁾

A Articulação Temporomandibular (ATM) é uma articulação sinovial, extremamente complexa, que se encontra bilateralmente entre o côndilo da mandíbula e o osso temporal do crânio. É nesta articulação que encontramos o disco articular fibrocartilaginoso que tem a capacidade de executar os movimentos de rotação e de translação que, combinados, nos permitem mastigar, deglutir e falar. As superfícies articulares da ATM são recobertas por um tecido conjuntivo fibroso, isto é, uma estrutura avascular e não inervada tendo uma maior capacidade de resistir a cargas

e de regenerar-se do que a cartilagem hialina de outras articulações sinoviais presentes no corpo humano.⁽⁷⁾

Estima-se que 15% da população adulta mundial sofre de algum DTM com necessidade de tratamento e está documentado na literatura que estes são mais prevalentes no género feminino.^(3, 8)

A etiologia dos DTM é complexa e multifatorial, estando associada às estruturas anatómicas envolvidas (morfologia do côndilo e da fossa mandibular), a um trauma de maior ou menor intensidade, a hábitos parafuncionais voluntários (onicofagia, e segurar objetos com os dentes, por exemplo) e involuntários (como o bruxismo). Também poderá estar dependente de fatores como a saúde em geral e outros de natureza psicossocial, como o *stress*.^(3, 8)

Os DTM são geralmente acompanhados de dor e/ou disfunção. A dor geralmente localiza-se na área pré-auricular mas pode localizar-se nas áreas musculares envolventes, de forma aguda ou crónica, ou irradiar para a zona da cabeça (região temporal, frontal ou occipital) e pescoço.⁽³⁾

A disfunção presente nos DTM manifesta-se por uma lentificação dos movimentos mandibulares e alteração nas suas trajetórias. Associado a estes sintomas os pacientes podem apresentar sinais como sons articulares (estalidos e crepitações), que geralmente precedem esses sintomas.^(3, 9, 10)

Os DTM, podem ser divididos em dois grandes grupos: disfunções de origem articular e disfunções de origem muscular.

Os DTM de origem articular podem manifestar-se por artralgia e neste grupo podemos incluir: as osteoartrites, as osteoartroses, os deslocamentos do disco (com ou sem redução e com limitação ou não da abertura da boca), as aderências, as adesões, as subluxações e as luxações.^(8, 9)

Estas desordens são caracterizadas por alterações que ocorrem nas superfícies articulares através de fenómenos de fricção e aderência, sendo o microtrauma o seu principal fator etiológico.^(8, 9)

Os DTM de origem muscular são normalmente acompanhados de dor, designada clinicamente por mialgia. A dor pode estar associada à função mas pode também ocorrer em momentos de repouso e agravar aquando da palpação ou manipulação muscular.⁽¹¹⁾

Dentro deste grupo de DTM inclui-se a co-contracção muscular, o mioespasmo, a miosite e a dor miofascial.⁽¹¹⁾

A co-contracção é caracterizada como uma contracção de protecção, ou seja, não é propriamente algo de patológico e provocador de lesões musculares ou tecidulares, mas, antes, um mecanismo protetor contra determinadas agressões, nomeadamente *stress* emocional aumentado ou a uma consulta dentária mais demorada com abertura exagerada da boca.⁽¹¹⁾

O mioespasmo popularmente conhecido por “cãibra” é uma contracção muscular tónica, súbita e involuntária induzida pelo sistema nervoso central. À semelhança da co-contracção, aqui também não há qualquer tipo de dano muscular nem tecidular. As causas para este fenómeno ainda não estão totalmente identificadas, mas poderão ocorrer devido a fadiga muscular ou a condições sistémicas.⁽¹¹⁾

A miosite é uma inflamação muscular de natureza periférica onde há uma lesão tecidular provocada por mioespasmos prolongados, traumas faciais ou infeções que ocorram em órgãos vizinhos (p. ex. dentes, ouvidos). Muitas vezes pode evoluir e tornar-se uma situação crónica com dores constantes, seja em repouso ou em função, podendo os músculos tornar-se mais sensíveis à palpação.⁽¹¹⁾

A dor miofascial é uma condição dolorosa regional localizada em áreas de faixas de tecido muscular firme/denso e hipersensível mais conhecidas como *trigger points* ou pontos gatilho. Normalmente o paciente queixa-se de uma dor num local que não é propriamente o local de origem da dor. Pode manifestar-se durante o repouso, aumentando de intensidade durante a função. A sua etiologia é bastante variada, podendo ser provocada por fatores locais, distúrbios do sono, aumento do *stress* emocional ou mesmo fatores sistémicos.⁽¹²⁾ Pelo exposto, os DTM articulares ou musculares podem beneficiar da aplicação da TB uma vez que o principal fator envolvido é a hiperatividade muscular intrínseca ao microtrauma.

1.3. Justificação e Objetivo

A aplicação da TB no tratamento dos pacientes com DTM tem sido bastante estudada ao longo dos anos, mas não se pode falar ainda de um consenso favorável relativamente a esta prática. É necessário que se façam investigações rigorosas com vista ao alcance de evidências científicas que fundamentem de modo inequívoco a segurança desta técnica nos tratamentos dos DTM.

Assim, o objetivo fundamental deste estudo é procurar evidência científica que valide a utilização da TB no tratamento de distúrbios temporomandibulares. Para isso definimos como objetivos secundários:

- Identificar os principais DTM com indicação para a aplicação de TB
- Determinar os principais locais de aplicação da TB
- Identificar a concentração e dosagem indicada
- Estabelecer critérios de *follow up* de acordo com o tempo de eficácia descrito

2. Materiais e Métodos

Segundo Cochrane Handbook uma revisão sistemática reúne todas as evidências empíricas que atendem a critérios pré-definidos de elegibilidade. De facto, só desta forma será possível responder a questões específicas de investigação.⁽¹³⁾

Uma vez que é preciso identificar, avaliar e sintetizar todos os estudos relevantes sobre um tema específico, uma revisão sistemática da literatura apresenta-se como método fiável e preciso, que envolve um plano detalhado da estratégia de pesquisa, com o objetivo a redução do viés.⁽¹⁴⁾ Assim, é possível avaliar a qualidade dos artigos, extrair os seus dados e sintetizar os resultados, de maneira a responder à questão que é o objeto da investigação.

A presente revisão foi realizada seguindo as normas de orientação apresentadas nas *guidelines* PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Metaanalysis*) (Anexo I) e a questão de investigação foi definida através do formato PICO (*Population, Intervention, Comparison, Outcome*).⁽¹⁵⁾ O protocolo desta investigação foi registado no PROSPERO (*International Prospective Register of Systematic Reviews* do *Centre for Reviews and Dissemination* da *University of York, National Institute for Health Research, United Kingdom*), com o número CRD42023388330.(Anexo II)

2.1. Questão de investigação

A questão de investigação deste estudo segue o modelo PICO, isto é, tomando em linha de conta: **Population** (População); **Intervention** (Intervenção); **Comparison** (Comparação); **Outcome** (Resultado).^(16, 17)

Assim, a questão formulada é: “A eficácia da Toxina Botulínica no tratamento de pacientes com distúrbios temporomandibular (DTM) é comparável a outros tipos de tratamento?” - Tabela 1

Tabela 1: Questão de investigação (PICO)

Population	Pacientes com DTM
Intervention	Utilização de toxina botulínica
Comparison	Outros tratamentos
Outcome	Eficácia nos DTM

2.2. Estratégias de pesquisa

Para a presente revisão sistemática, foi realizada uma pesquisa eletrônica, de modo a responder à questão de investigação, em três bases de dados: PubMed/MEDLINE® (Tabela 2), Cochrane® (Tabela 3) e Web of Science® (Tabela 4), até outubro de 2022, com uma subsequente atualização em 10 de maio de 2023.

A estratégia de pesquisa consiste na combinação dos termos “botulinum toxins, type A” e “temporomandibular disorders” com o operador Booleano “AND”.

Tabela 2: Metodologia de pesquisa na PubMed/MEDLINE®

PubMed/MEDLINE®	
Estratégias de pesquisa	Equações de pesquisa
(botulinum toxins, type A) AND (temporomandibular disorders)	((“botulinum toxins, type a”[MeSH Terms] OR “type a botulinum toxins”[All Fields] OR “botulinum toxins type a”[All Fields]) AND (“temporomandibular joint disorders”[MeSH Terms] OR (“temporomandibular”[All Fields] AND “joint”[All Fields] AND “disorders”[All Fields]) OR “temporomandibular joint disorders”[All Fields] OR (“temporomandibular”[All Fields] AND “disorders”[All Fields]) OR “temporomandibular disorders”[All Fields])) AND (clinicaltrial[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter])

Tabela 3: Metodologia de pesquisa na Cochrane®

Cochrane®
Estratégias de pesquisa
(Botulinum toxins, type A) AND (Temporomandibular disorders)

Tabela 4: Metodologia de pesquisa na Web of Science®

Web of Science®
Estratégias de pesquisa
(Botulinum toxins, type A) AND (Temporomandibular disorders)

Após a pesquisa nas bases de dados, os estudos encontrados foram inseridos e organizados na plataforma *Microsoft® Excel* Versão 16.72 (23040900) e procedeu-se à eliminação dos artigos duplicados e triplicados encontrados.

2.3. Critérios de inclusão e exclusão e seleção de estudos

Segundo a questão de investigação e o principal foco da temática do presente estudo, foram criados critérios de inclusão e exclusão, com o principal objetivo de especificar a seleção dos estudos encontrados durante a pesquisa realizada - Tabela 5.

Tabela 5: Critérios de Inclusão e Exclusão

Critérios de Inclusão	Critérios de Exclusão
<ul style="list-style-type: none">• Estudos randomizados• Toxina botulínica tipo A• Idade \geq a 18 anos• Amostra: mínimo 10 pacientes• DTM muscular ou articular	<ul style="list-style-type: none">• Patologia sistémica com envolvimento da ATM• Casos Cirúrgicos• Casos Ortodônticos• Estudos Piloto

Após a eliminação dos artigos que se encontravam em duplicado e triplicado, e seguindo o fluxograma PRISMA, procedeu-se à seleção dos estudos a incluir nesta revisão por dois examinadores de forma independente. A primeira seleção baseou-se na leitura dos títulos, a segunda na leitura dos resumos e a terceira na leitura do texto integral. A concordância entre examinadores foi avaliada pelo teste estatístico *Kappa* de Cohen, sendo calculado o respetivo coeficiente e interpretado de acordo com a Tabela 6. No caso de discordância é solicitado o parecer de um terceiro investigador.⁽¹⁷⁾

Tabela 6: Interpretação do Coeficiente de *Kappa* de Cohen

Valor de Kappa	Nível de concordância
0 - 0,20	Nenhum
0,21 – 0,39	Mínimo
0,40 – 0,59	Fraco
0,60 – 0,79	Moderado
0,80 – 0,90	Forte
Superior a 0,90	Quase perfeita

2.4. Extração de dados

Dos artigos selecionados para esta revisão sistemática foram extraídos, para uma tabela do Microsoft® Excel Versão 16.72 (23040900), as informações mais relevantes para o estudo, as quais posteriormente foram analisadas e comparadas. Assim foram considerados os autores, as datas dos artigos, o país onde foram criados os estudos, a população (idade, género e tamanho da amostra), a patologia base à aplicação da TB, a marca comercial e dosagens utilizadas, assim como os locais de

infiltração. Os principais resultados de cada estudo, os períodos de *follow-up* dos pacientes, as recidivas, efeitos adversos e as principais conclusões de cada estudo foram também alvo de registo.

2.5. Avaliação da qualidade dos estudos

A avaliação da qualidade dos estudos incluídos nesta revisão é realizada de forma independente por dois investigadores, e sempre que houve desacordo na pontuação, um terceiro investigador foi chamado a desempatar.

A avaliação foi realizada através do preenchimento da *checklist* de Downs e Black, que *avalia* a qualidade metodológica, dividindo-se em 5 grupos: Reportação, Validade Externa, Validade Interna – Viés, Validade Interna – Confusão e Poder. A *checklist* é formada por 27 itens, cada um dos quais é pontuado com 0 (não) ou 1 (sim), com exceção nos grupos de validade externa, validade interna – viés, validade interna – confusão em que estes itens podem ser classificados com 0 (não), 1 (sim) ou com a opção de “incapacidade de determinar”, para além disso o item 5 é pontuado com 0 (não), 1 (parcialmente) ou 2 (sim). O grupo poder, é formado apenas pelo item 27.⁽¹⁸⁾

Os estudos são classificados de “excelente qualidade”, com uma pontuação entre 26 e 28, de “boa qualidade” com uma pontuação entre 20 e 25, de “qualidade moderada” com uma pontuação entre 15 e 19 ou de “má qualidade” com uma pontuação ≤ 14 .⁽¹⁸⁾

3. Resultados

Neste capítulo, serão abordados os dados recolhidos nos estudos incluídos para esta revisão. Esses dados serão apresentados de forma organizada em tabelas, fornecendo uma visão clara e concisa das variáveis obtidas em cada estudo, garantindo uma análise sistemática e detalhada dessas informações.

3.1. Resultados da pesquisa

Os artigos encontrados na pesquisa foram anexados a uma base de dados do Microsoft[®] Excel. No total obtiveram-se 84 artigos – Tabela 7.

Tabela 7: Artigos obtidos depois da pesquisa nas bases de dados

Estratégia de Pesquisa	PubMed/MEDLINE [®]	Web of Science [®]	Cochrane [®]
(Botulinum toxins, type A) AND (Temporomandibular disorders)	19	45	20

Seguidamente, procedeu-se à exclusão dos artigos duplicados e triplicados, ficando apenas com 76. Na fase seguinte efetuou-se uma seleção com base nos títulos, reduzindo-se o número de artigos a 58. Depois, foram lidos os resumos dos mesmos, chegando-se a 36 artigos para leitura integral. Destes 36, foram excluídos 8 por inaccessão ao artigo completo e 11 por não cumprirem os critérios de inclusão/exclusão, 3 pela idade da população, 4 pelo tipo de estudo e 4 pelo tamanho de amostra. Desta forma, a presente revisão sistemática inclui 17 artigos finais - Figura 1 e Tabela 8.

Figura 1: Fluxograma PRISMA de seleção de artigos

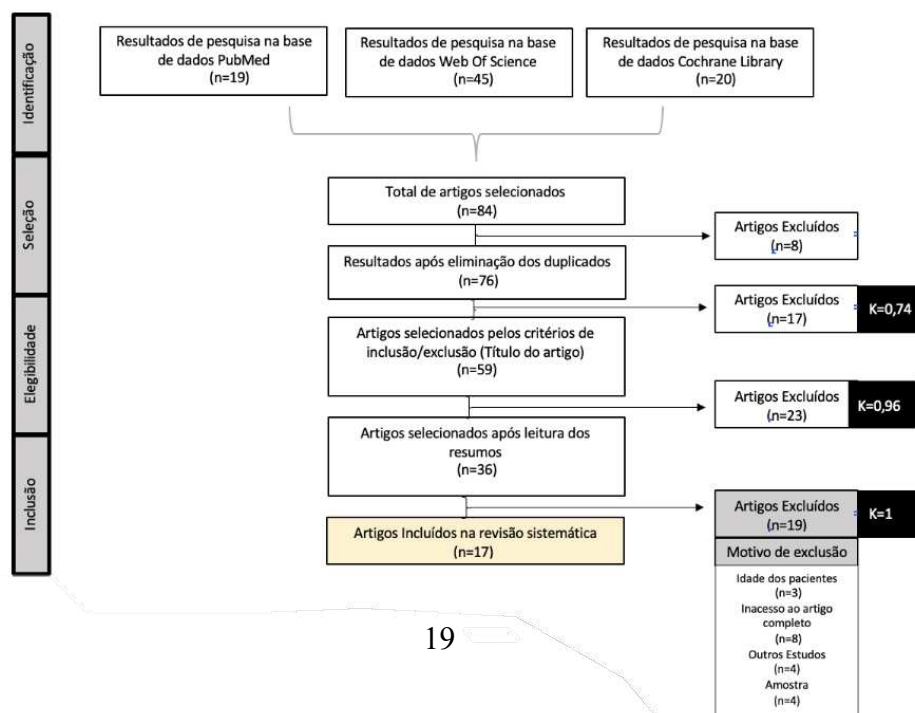


Tabela 8: Identificação dos artigos finais

Nº	Autor, ano	Título	Revista
1	Montes-Carmona J-F <i>et al.</i> , 2020 ⁽¹⁹⁾	Treatment of localized and referred masticatory myofascial pain with botulinum toxin injection	Toxins
2	Denglehem C <i>et al.</i> , 2012 ⁽²⁰⁾	Toxine botulinique de type a: traitement antalgique des dysfonctions de l'appareil manducateur	Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-faciale
3	Rezazadeh F <i>et al.</i> , 2022 ⁽²¹⁾	The effects of botulinum toxin A injection on the lateral pterygoid muscle in patients with a painful temporomandibular joint click: a randomized clinical trial study	BMC Oral Health
4	Ernberg M <i>et al.</i> , 2011 ⁽²²⁾	Efficacy of botulinum toxin type A for treatment of persistent myofascial TMD pain: a randomized, controlled, double-blind multicenter study	Pain
5	Ziegler CM <i>et al.</i> , 2003 ⁽²³⁾	Treatment of recurrent temporomandibular joint dislocation with intramuscular botulinum toxin injection	Clinical Oral Investigations
6	Kurtoglu C <i>et al.</i> , 2008 ⁽²⁴⁾	Effect of botulinum toxin-A in myofascial pain patients with or without functional disc displacement	Journal of Oral and Maxillofacial Surgery
7	Von Lindern JJ <i>et al.</i> , 2003 ⁽²⁵⁾	Type A botulinum toxin in the treatment of chronic facial pain associated with masticatory hyperactivity	Journal of oral and Maxillofacial Surgery
8	Pihut M <i>et al.</i> , 2016 ⁽²⁶⁾	The efficiency of botulinum toxin type A for the treatment of masseter muscle pain in patients with temporomandibular joint dysfunction and tension-type headache	The Journal of Headache and Pain
9	Chaurand J <i>et al.</i> , 2017 ⁽²⁷⁾	Efficacy of botulinum toxin therapy in treatment of myofascial pain	Journal of Oral Science
10	Pihut M <i>et al.</i> , 2009 ⁽²⁸⁾	Measurement of occlusal forces in the therapy of functional disorders with the use of botulinum toxin type A	Journal Physiol Pharmacol
11	De La Torre Canales G <i>et al.</i> , 2021 ⁽²⁹⁾	Botulinum toxin type A and acupuncture for masticatory myofascial pain: a randomized clinical trial	Journal of Applied Oral Science
12	De la Torre Canales G <i>et al.</i> , 2020 ⁽³⁰⁾	Efficacy and safety of botulinum toxin type a on persistent myofascial pain: a randomized clinical trial	Toxins
13	Chaurand J <i>et al.</i> , 2021 ⁽³¹⁾	Incobotulinum toxin type A for treatment of chronic myofascial pain	Journal of Oral Science
14	Connelly S <i>et al.</i> , 2017 ⁽³²⁾	Clinical outcomes of Botox injections for chronic temporomandibular disorders: do we understand how Botox works on muscle, pain, and the brain?	International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery
15	Khawaja SN <i>et al.</i> , 2017 ⁽³³⁾	Effectiveness, safety, and predictors of response to botulinum toxin type A in refractory masticatory myalgia: A retrospective study	Journal of Oral and Maxillofacial Surgery
16	Villa S <i>et al.</i> , 2019 ⁽³⁴⁾	Improvement in quality of life after botulinum toxin injection for temporomandibular disorder	Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery
17	González-Perez LM <i>et al.</i> , 2023 ⁽³⁵⁾	Botulinum Toxin and Percutaneous Needle Electrolysis for the Treatment of Chronic Masticatory Myalgia	Toxins

3.2. Concordância entre examinadores

Foi calculado o coeficiente *Kappa* de Cohen de modo a avaliar e descrever a concordância entre os investigadores ao longo de todo o procedimento de seleção dos artigos. Na primeira fase de seleção, ou seja, na escolha dos estudos pelo título do artigo o valor de *k* foi de 0,74, o que corresponde a um nível de concordância forte. Na segunda fase, ou seja, na seleção dos estudos pelo resumo do artigo o valor de *k* foi 0,98, o que corresponde a um nível de concordância quase perfeito. Na última fase de seleção, ou seja, na seleção dos estudos pela leitura do artigo integralmente o valor de *k* foi 1, o que corresponde a um nível de concordância quase perfeito. Nos casos de desacordo foi solicitada a opinião de um terceiro investigador para desempate.

3.3. Avaliação da qualidade dos estudos

Foi avaliada a qualidade dos estudos em análises através do preenchimento da *checklist* de Downs e Black modificada (Anexo III). A classificação de cada estudo é dada através da pontuação total obtida. Destes estudos, 4 foram classificados como de “Boa qualidade” e 13 de qualidade moderada”-Tabela 9.⁽³⁵⁾

Tabela 9: Avaliação de qualidades dos estudos com a *checklist* Downs e Black modificada

Estudo	Reportação	Validade Externa	Validade Interna – Vies	Validade Interna – Confusão	Poder	Pontuação Total	Classificação
1	10	1	4	2	1	18	M
2	10	2	5	2	1	20	B
3	7	2	5	2	1	17	M
4	7	2	4	2	1	16	M
5	8	2	5	2	1	18	M
6	10	2	4	2	1	19	M
7	10	2	5	2	1	20	B
8	8	3	4	2	1	18	M
9	9	2	4	2	1	18	M
10	9	3	4	2	1	19	M
11	8	3	5	2	1	16	M
12	8	3	4	2	1	18	M
13	7	2	5	2	1	17	B
14	10	2	5	2	1	20	M
15	10	2	5	2	1	20	M
16	10	2	4	2	1	19	M
17	10	2	5	2	1	20	B

Legenda: M-moderado; B-bom

3.4. Características dos estudos

Na Tabela 10 que a seguir se apresenta, estão descritas as características gerais dos estudos incluídos nesta revisão, tais como, o país em que foram feitos, o desenho do estudo, a população e os principais objetivos.

Dos 17 estudos incluídos, a maioria (n=10) foi realizada na Europa, 6 no continente americano e 1 na Ásia. Quanto ao tipo de estudos, estes são sobretudo, estudo observacionais.

No que diz respeito à população estudada podemos observar que foram avaliados 796 pacientes com idades que variam entre o mínimo de 18 e o máximo de 91 anos. Quanto ao género, esta informação não está presente em todos os estudos analisados. Do que pode ser apurado, a maioria (59%; n=468) são mulheres e apenas 16% (n=123) são homens.

De uma forma transversal os estudos têm por principal objetivo avaliar a eficácia da TB no tratamento dos DTM de natureza predominantemente muscular. De acordo com os estudos analisados, os principais locais de infiltração de TBA são os músculos mastigatórios, nomeadamente, o masséter, o temporal, o pterigóideo medial e o pterigóideo lateral em pacientes com DTM.

A Tabela 11 resume os dados recolhidos em relação à aplicação de TB, nomeadamente a marca, a dose e o local de infiltração.

No que diz respeito, à marca da TB a maioria dos estudos (n=10) serviu-se da BOTOXc Allergan®. Há 2 estudos que utilizam a Dysport® IPSEN e 2 a Xeomeen® MERZ. 3 dos estudos não indicam qualquer marca da toxina que foi usada (estudos 6, 10 e 16).

Quanto à dosagem, os artigos analisados apresentaram bastantes similaridades podendo-se falar numa média aproximada de 100 U de Toxina Botulínica aplicadas nos diferentes tipos de músculos mastigatórios. De salientar que 250U da marca Dysport® IPSEN correspondem a 100U de BOTOXc Allergan®.

Tabela 10: Características gerais dos estudos

Estudo	País	Desenho do estudo	População	Objetivos
1	Espanha	Observacional	N=60 49♀ 11♂ Idades: 18-75 anos	Avaliar e estudar a eficácia, segurança e o uso terapêutico da Toxina Botulínica em pacientes com síndrome miofascial.
2	França	Observacional	N=26 20♀ 6♂ Idades: 18-74 anos	Avaliar os efeitos analgésicos e os benefícios funcionais da TBA nas disfunções do aparelho mastigatório.
3	Irão	Estudo Clínico Randomizado	N=38 19♀ 19♂ μ Idades: 26,53 anos	Investigar o efeito e eficácia da injeção de TBA no músculo Pterigóideo Lateral no tratamento da redução/eliminação dos sintomas de DTM.
4	Suécia e Dinamarca	Estudo multicêntrico randomizado, controlado e duplo-cego	N=21 19♀ 2♂ μ Idades: 38 anos	Eficácia de uma solução com TBA no tratamento da dor persistente miofascial na DTM.
5	Alemanha	Observacional	N=21 Idades: 23-91 anos	Diminuição da ocorrência de luxações da articulação temporomandibular a um máximo de uma luxação por mês.
6	Turquia	Observacional	N=24 20♀ 4♂ Idades: 20-34 anos	Avaliar os efeitos da TBA no tratamento de pacientes com dor miofascial com ou sem deslocamento do disco.
7	Alemanha	Observacional	N=90 Idades: sem informação	Avaliar se há redução da hiperatividade muscular nos músculos mastigatórios após a injeção de TBA.
8	Polónia	Observacional	N=42 Idades: 19-48 anos	Averiguar a eficácia das injeções intramusculares de TBA no tratamento da dor no músculo masséter em pacientes com DTM.
9	México	Observacional	N=11 11♀ Idades: 36-50 anos	Determinar a eficácia da utilização de BT em pacientes com DTM, nomeadamente na dor miofascial dos músculos masséter e temporal.
10	Polónia	Observacional	N=20 16♀ 4♂ Idades: 24-42 anos	Avaliar as forças oclusais durante o tratamento da dor em pacientes com distúrbios funcionais com o uso da TBA.
11	Brasil	Ensaio clínico randomizado	N=54 54♀ Idades: 18-45 anos	Comparar os efeitos imediatos das injeções de TBA e da acupuntura em pacientes com DTM.
12	Brasil	Ensaio clínico randomizado	N=100 100♀ Idades: 18-45 anos	Avaliar a segurança e eficácia de três doses diferentes de TBA para a dor miofascial persistente.
13	México	Observacional	N=22 19♀ 3♂ μ Idades: 54,39 anos	Determinar a eficácia da IBTx-A na dor miofascial crônica que afeta os músculos temporal e masséter.
14	Estados Unidos da América	Observacional	N=71 25♀ 46♂ Idades: 25-80 anos	Analisar os resultados clínicos após o uso de injeções de Toxina Botulínica para avaliar os sintomas em pacientes com DTM.
15	Estados Unidos da América	Estudo retrospectivo	N=116 99♀ 17♂ μ Idades:45,35 anos	Determinar a eficácia e segurança de terapia com TBA na dor muscular mastigatória.
16	França	Estudo retrospectivo	N=28 17♀ 11♂ Idades: 18-68 anos	Avaliar a melhora na qualidade de vida após a terapêutica com Toxina Botulínica em pacientes com DTM.
17	Espanha	Estudo randomizado	N=52 Idades: 22-62 anos	Avaliar a eficácia e segurança da TBA em pacientes com mialgia mastigatória.

A grande maioria dos estudos faz a aplicação em 3 músculos, sendo eles o masséter, o pterigóideo lateral e o temporal. No entanto, há grande variabilidade nos pontos em que se pode fazer a injeção das referidas soluções. Uns, indicam que se deve administrar num só local com maior massa muscular. Outros, afirmam que aplicam em 3 pontos distintos com 1 a 4cm de distância entre eles, no caso do masséter e do temporal e 1 ponto no caso do pterigóideo lateral. Outros, indicam apenas duas aplicações nos músculos em pontos aleatórios sendo que a dose aplicada nos músculos varia de 20-35U.

A Tabela 12 reúne a informação recolhida dos estudos analisados no que diz respeito à patologia de base para a aplicação da TBA, os resultados obtidos e follow-up e os principais efeitos adversos reportados.

A patologia mais comum foi na sua grande maioria a dor miofascial com ou sem redução do disco. Há outros estudos que apresentam como patologias a síndrome da dor miofascial mastigatória, a artralgia, as parafunções, o estalido na ATM e a luxação.

Relativamente aos resultados/*follow up* a maioria dos estudos mostra que a toxina produz efeitos a partir do 8º dia até 3-6 meses, dependendo da dosagem utilizada. Nos estudos em que o efeito da TBA é sentido até os 3 meses as dosagens são mais baixas em comparação com os de 6 meses que é mais alta. Como por exemplo, no artigo de Montes-Carmona J-F *et al.*, 2020⁽¹⁹⁾ este utiliza uma concentração de 100U para serem distribuídas bilateralmente nos músculos em questão. Enquanto que, no estudo de Dengehem C *et al.*, 2012⁽²⁰⁾, este já refere que as dosagens variam de 100U-150U o que nos indica que o tempo de efeito da toxina no organismo varia com a concentração aplicada.

Tabela 11: Toxina Botulínica e locais de aplicação

Artigo	Marca da Toxina	Dosagem	Locais de aplicação
1	BOTOXc Allergan®	100U a 150U de TBA para 1,25 ml de solução salina	3 pontos no Temporal + 3 pontos no Masséter + 1 ponto no Pterigóideo Lateral + 1 ponto no Pterigóideo Medial
2	BOTOXc Allergan®	100U de TBA para 2ml de solução salina	Masséter + Temporal (os locais de injeção não eram as áreas dolorosas, mas as áreas de >massa muscular)
3	Dysport® IPSEN	15 U de TBA para 0,1ml de solução salina	Pterigoide Lateral (1 cm abaixo do zigomático central e 0,5 a 1 cm anterior ao côndilo da mandibula)
4	BOTOXc Allergan®	100U de TBA para 1ml de solução salina	Masséter (3 pontos na porção posterior do musculo, na porção de origem e inserção)
5	Dysport® IPSEN	50U a 100U de TBA	Pterigoide Lateral
6	-	10U de TBA para cada músculo	3 pontos no Masséter + 2 pontos Temporal anterior (Locais de injeção com 1cm de distância entre eles.)
7	BOTOXc Allergan®	35U de TBA para 0,7ml de solução salina	Masséter + Temporal + Pterigóideo Medial
8	BOTOXc Allergan®	21U de TBA para cada masséter	Masséter
9	Xeomeen® MERZ	100U de TBA para 1,0ml de solução salina	Origem e inserção do Masséter + Temporal
10	-	21 U de TBA para cada masséter	Masséter
11	BOTOXc Allergan®	100U de TBA para 1ml de solução salina	2 pontos com 5mm de distância entre eles na inserção do Masséter + 2 pontos com 5mm de distância entre eles no Temporal anterior
12	BOTOXc Allergan®	100U de TBA para 1ml de solução salina	Masséter + Temporal
13	Xeomeen® MERZ	100U de TBA para 1ml de solução salina	Masséter + Temporal
14	BOTOXc Allergan®	100U de TBA para 4ml de solução salina	3 pontos ao longo da porção inferior do Masséter + 2 pontos ao longo da porção antero superior Temporal
15	BOTOXc Allergan®	100U de TBA para 1ml de solução salina	Masséter na zona da inserção + Temporal acima do arco zigomático
16	-	100U de TBA para 1 ml de solução salina	3 pontos no Masséter + 2 pontos no Temporal
17	BOTOXc Allergan®	100U para 2,5ml de solução salina	2 pontos no Masséter + 2 pontos no Temporal + 1 ponto no Pterigóideo Lateral

Tabela 12: Patologias de bases, resultados e efeitos adversos

Artigo	Sinais e Patologia de base	Resultados/Follow-Up	Efeitos adversos
1	Dor miofascial mastigatória	Melhorias significativas até ao 28 dia. O efeito continuou até fazer 6 meses	Todos os efeitos foram temporários, nomeadamente dor localizada, hematoma e dor de cabeça transitória
2	Artralgia, dor miofascial, parafunções, limitação da abertura de boca	Início do efeito a partir do 5º dia/efeito máximo até ao 18º dia Fim dos efeitos entre 1-3 meses	Dois pacientes sentiram fraqueza muscular em todo o corpo, desaparecendo num prazo de 1 semana. Paralisia do lábio direito no 5º dia sendo que desapareceu no 10º dia
3	Estalido na ATM e sensibilidade no LP	Diminuição da gravidade do estalo após três meses. Redução do som do estalo após um mês	Diminuição do efeito eletromiográfico
4	Dor miofascial	As injeções de TBA não foram clinicamente relevantes	-
5	Luxação	Sem sintomas até 6 meses após 4 sessões	Não foram detetados quaisquer fatores adversos
6	Dor miofascial	Melhoria da dor	-
7	Dor miofascial e hiperatividade muscular	Melhoria da dor	Paralisia temporária num musculo facial e dificuldade em deglutir foram sentidos apenas num paciente passando até à 4ª semana
8	Dor miofascial	Diminuição de episódios de dor referida	-
9	Dor miofascial	Diminuição da dor	-
10	Dor miofascial	Diminuição dos efeitos valores das forças oclusais	Não foram detetados quaisquer fatores adversos
11	Dor miofascial	A dor diminuiu após 1 mês de terapia	Edema e dor durante a injeção de TBA
12	Dor miofascial	Diminuição da dor desde o 28º dia até ao 6º mês	-
13	Dor miofascial	Houve uma melhoria significativa da dor em 2 meses, mas não significativa em 7 meses	Não foram detetados quaisquer fatores adversos
14	Dor miofascial artralgia/fibromialgia/bruxismo	Melhoria da dor	Dor no local da injeção e reações alérgicas
15	Dor miofascial	Melhoria da dor em 30,6% dos pacientes	18 pacientes sentiram alguns efeitos adversos tais como redução do tamanho do musculo, parestesia e hematoma
16	Dor miofascial	Melhoria da dor entre 1 e 3 meses	Não foram detetados quaisquer fatores adversos
17	Mialgia	Melhoria da dor entre 4 e 6 meses	Não foram detetados quaisquer fatores adversos

3.5. Efeitos adversos e principais conclusões dos estudos

Os estudos concluem que a TBA é eficaz no tratamento de distúrbios temporomandibulares e que é bem tolerada pelos pacientes. Deduzem também, que ao longo do tratamento há efeitos secundários inevitáveis, nomeadamente dor localizada e hematomas que acabam por passar no máximo dentro de uma semana, não havendo efeitos a longo prazo - Tabela 13. Em alguns artigos os autores não indicam que haja efeitos adversos sentidos pelos pacientes durante o estudo.

Também na Tabela 13 podemos observar que as injeções com soluções de TBA ajudou na redução da dor miofascial assim como o desaparecimento dos sons articulares, ou do bruxismo. Apenas o estudo de Ernberg M *et al.*, 2011⁽²²⁾ não demonstra qualquer tipo de benefício em relação à utilização de TBA.

Tabela 13: Principais conclusões dos estudos

Artigo	Principais conclusões
1	Redução significativa da dor após a injeção com TBA em todos os pacientes com dor miofascial mastigatória
2	A TBA diminui significativamente a dor e melhorou os movimentos dos pacientes com distúrbios na articulação temporomandibular
3	O estalido e a intensidade da dor diminuíram, mas a diferença não foi estatisticamente significativa
4	Não houve melhorias significativas após utilização de TBA
5	Este estudo recomenda a terapia com TBA para o tratamento da luxação recorrente da ATM
6	Diminuição do potencial de ação muscular em catorze dias. Os pacientes relataram também melhoria da dor
7	Melhoria da sintomatologia em 90% dos pacientes
8	As injeções intramusculares de TBA têm sido um método eficiente de tratamento para dor muscular do masséter em pacientes com DTM
9	O alívio da dor foi significativamente mais pronunciado em pacientes que receberam a terapia com TBA
10	De forma geral, os resultados dos estudos confirmam o efeito positivo da TBA na diminuição dos altos valores das forças oclusais geradas no sistema estomatognático em pacientes com distúrbios funcionais
11	Melhoria do limiar de dor à pressão e a eletromiografias dos músculos afetados
12	Conclui-se que a TBA é tão eficaz quanto um aparelho oral no tratamento de dor miofascial persistente
13	A injeção com TBA resultou no alívio seguro e eficaz da dor a curto prazo para pacientes com dor facial crônica que afeta os músculos masséter e temporal
14	O grupo de pacientes que apresentavam bruxismo beneficiaram das injeções com TBA em relação ao grupo de pacientes que não apresentavam bruxismo
15	A terapia com TBA forneceu um alívio significativo para aproximadamente um terço dos pacientes com dor muscular
16	A injeção de TBA nos músculos mastigatórios de pacientes com DTM pode ser uma terapia de suporte útil para controlar a dor e melhorar a qualidade de vida
17	O uso otimizado de TBA em pacientes com mialgias localizadas pode contribuir para melhorar a sintomatologia associada a esta patologia

4. Discussão

A revisão sistemática é sempre o conhecimento e desenvolvimento de um tema pela compilação e síntese utilizando o mais alto nível de evidência científica através de artigos de qualidade. Ou seja, trata-se da aplicação de estratégias de pesquisa específicas, replicáveis e imparciais de forma a efetuar a seleção dos estudos encontrados nas várias bases de dados.^(36, 37, 38)

A prevalência dos distúrbios temporomandibulares é muito elevada em todo o mundo e é consensual, que esta condição dificulta diversas atividades do dia a dia. Por esta razão, é fundamental, que sejam diagnosticados precocemente e que seja definido um plano de tratamento eficaz e acessível para o paciente, de forma a melhorar a qualidade de vida e a prevenir prognósticos reservados.

4.1. Seleção dos estudos

Para a execução da presente revisão foi seguida a metodologia PRISMA. Inicialmente, através da pesquisa nas três bases de dados, foram encontrados 84 artigos (19 na PubMed/MEDLINE®, 20 na Cochrane® e 45 na Web of Science®). Foram escolhidas estas bases de dados pela adequação ao tema e para se obter o máximo de artigos possíveis desta temática. Procedeu-se à eliminação dos artigos duplicados e triplicados, seguindo-se a eliminação pela leitura dos títulos e resumos e, posteriormente, a eliminação pela leitura dos artigos na sua íntegra. No final foram obtidos e analisados 17 artigos.

Para uma revisão sistemática, é importante que a seleção dos artigos a serem analisados seja realizada por mais do que um investigador de modo, a eliminar o viés. Só depois de uma seleção exaustiva dos artigos é que é possível tirar conclusões válidas, por isso envolvemos 3 investigadores independentes no nosso estudo.

A concordância foi avaliada ao longo das três fases da seleção através do cálculo do coeficiente de *kappa* de Cohen. Na primeira fase (seleção pelo título) alcançou-se o nível forte, na segunda fase (seleção pelo resumo) um nível “quase perfeito” de concordância e na terceira fase (leitura integral) um nível de concordância “perfeito”. Desta forma, procurou-se minimizar a divergência entre examinadores aquando da seleção e avaliação dos artigos que fazem parte desta revisão sistemática.

4.2. Avaliação da qualidade dos estudos

Após a seleção dos artigos em análise é necessária a avaliação da sua qualidade de modo a identificar que tipo de estudos irão fundamentar a presente revisão. A qualidade dos estudos foi avaliada mediante o preenchimento da *checklist* de Downs e Black.⁽¹⁸⁾ Através do seu preenchimento, 5 dos estudos obtiveram uma pontuação de 20; 3 uma pontuação de 19; 5 uma pontuação de 18; 2 estudos a pontuação de 17 e 2 com a pontuação de 16. Assim sendo, todos os estudos são classificados de “qualidade moderada” o que nos leva a ter alguma ponderação nas conclusões obtidas.

Nenhum dos estudos foi classificado com uma boa ou com uma excelente qualidade. Nenhum destes descreve os principais fatores de confusão e os seus possíveis efeitos. Na maioria dos estudos, a amostra também não é representativa da população. Em nenhum dos estudos houve qualquer tentativa de tornar o teste cego para os avaliadores. A não existência de população diferenciada para os grupos de controlo é também uma das limitações observadas.

4.3. Conteúdo dos estudos

4.3.1. Origem dos estudos

Podemos verificar que há uma diversidade e variabilidade populacionais no que diz respeito aos países de origem dos estudos incluídos, o que constitui uma vantagem para este estudo. Quando analisamos a distribuição dos estudos por continentes, verificamos que se localizam na Europa e na América. A falta de estudos nos outros continentes, pode levantar a dúvida da aplicabilidade/legalidade da TB nestes países, o que por si só pode ser uma fonte de viés geográfico e condicionar uma conclusão mais generalizada.

O artigo mais antigo incluído nesta revisão data de 2003⁽²³⁾ e o mais recente de 2023⁽³⁵⁾, o que nos indica que, apesar de não ser um tema recente é um tema que está em constante desenvolvimento e que continua a justificar estudos no presente.

De salientar que os pares de artigos 8/10^(26, 28), 9/13^(27, 31) e 11/12^(29, 30) apresentam o mesmo autor principal, no entanto, pela diferença temporal, pelos autores secundários e pelo próprio estudo em si, verificamos que não são a duplicação do mesmo estudo e por isso não constituem um viés nesta revisão.

4.3.2. Amostra

Os participantes nos estudos são predominantemente do género feminino, o que pode ser justificado pela maior prevalência das DTM neste género. Esta maior prevalência está relacionada a fatores anátomo-fisiológicos, como a laxidez ligamentar em comparação com o género masculino, bem como a alterações hormonais associadas ao ciclo menstrual e à fase da menopausa, onde ocorre uma diminuição da produção de estrogénio.^(39, 40, 41)

Em relação à idade dos participantes, a maioria dos estudos apresenta idades semelhantes. Embora a faixa etária seja ampla (18-91), a maior concentração de participantes está na idade jovem adulta (aproximadamente entre os 20 e os 40 anos), o que está de acordo com a literatura existente sobre o assunto. No entanto, a evolução destas patologias sugere um início cada vez mais precoce, o que justifica a realização de estudos com grupos etários mais jovens, como no estudo de Fernández-de-las-Peñas C *et al.*, 2016⁽⁴³⁾ que reforça a necessidade/importância de diagnosticar e tratar essas disfunções o mais cedo possível.^(41, 42, 43)

No que diz respeito à divisão da amostra em "grupo de estudo" e "grupo de controlo", os grupos de estudo consistem em indivíduos com DTM submetidos a injeções de TBA. Todos os estudos apresentam grupos de controlo, que são pacientes com DTM submetidos a injeções de solução salina ou a outras formas de terapia, como acupuntura. No artigo de De La Torre Canales G *et al.*, 2021⁽²⁹⁾ tanto a TBA como a acupuntura demonstraram eficácia semelhante, porém apenas as injeções de TBA conseguiram melhorar os valores de limiar de dor à pressão.

4.3.3. Diagnóstico dos DTM

Em seguida, procede-se à caracterização do método de diagnóstico da amostra, no qual a maioria dos estudos utilizou o RDC/TMD como protocolo de referência para o diagnóstico das DTM em estudos multicêntricos, devido à objetividade da avaliação clínica.

Existem diversos métodos de diagnóstico para as DTM, como questionários e índices. Exemplos desses métodos incluem o ICCM (Índice de Disfunção Clínica Craniomandibular), o IMT (Índice Temporomandibular) e o questionário da Academia Americana de Dor Orofacial. No entanto, esses métodos não são tão utilizados em comparação com o RDC/TMD, pois não fornecem uma classificação do diagnóstico, apenas avaliam a gravidade dos sinais e sintomas. Em contraste, o RDC/TMD está

disponível em mais de 15 línguas e é uma das poucas ferramentas disponíveis que permitem avaliar simultaneamente o diagnóstico da disfunção e as condições psicossociais relacionadas, uma vez que as DTM são essencialmente uma condição de dor crônica. ^(44, 45, 46)

4.3.4. Toxina botulínica, dosagens e áreas de aplicação

As principais áreas de aplicação da Toxina Botulínica (TB) são nos músculos masséter, temporal e pterigóideo lateral. Apesar das dosagens variarem em diversos estudos, é possível afirmar que mesmo com doses baixas, observa-se um efeito benéfico no tratamento das disfunções temporomandibulares (DTM). Essa afirmação é fundamentada por Bernardes R *et al.*, 2022⁽⁴⁷⁾, que realça que esses músculos são os mais afetados nas disfunções temporomandibulares devido ao seu envolvimento na mastigação, o que pode levar a uma hipertrofia e aumento de volume dos mesmos. ^(47,48)

Em relação aos pontos de aplicação, existe uma variação significativa entre os autores, não havendo ainda um consenso sobre o local específico para a administração das injeções de Toxina Botulínica. É importante destacar que essa falta de consenso não impede nem prejudica a viabilidade do uso da Toxina Botulínica no tratamento de distúrbios temporomandibulares (DTM). Portanto, o importante é determinar a dosagem padrão para fins terapêuticos e, a partir disso, realizar mais estudos para comparar os diferentes resultados obtidos. González-Perez LM *et al.*, 2023⁽³⁵⁾ mencionam uma dosagem de 100 unidades, aplicadas bilateralmente nos músculos, com benefícios e eficácia a longo prazo. Quanto à dose aplicada em cada músculo, pode variar de 20 a 30 unidades. Pihut M *et al.*, 2016⁽²⁶⁾ relatam que uma dosagem de 21 unidades de TBA é suficiente para reduzir a dor nos músculos, especialmente no masséter. Observa-se em todos os estudos que a TBA é diluída numa solução salina. Esse fato é justificado pelo estudo de Godoy IR *et al.*, 2016⁽⁴⁹⁾, que destaca a necessidade de diluir a Toxina Botulínica numa média entre 1 a 3ml de solução salina, uma vez que a forma comercial da TBA é em pó translucido. ^(35, 26, 49)

É de salientar também que segundo González-Perez LM *et al.*, 2023⁽³⁵⁾ devemos ter em conta que a difusão da TBA no local está dependente do volume administrado. Logo, em dosagens mais elevadas poderá comprometer a integridade da fáscia muscular e deste modo minimizar os efeitos terapêuticos. Apenas este estudo e o estudo de Ziegler CM *et al.*, 2003⁽²³⁾ utilizaram a TBA em associação com

um registo eletromiográfico antes da aplicação e a utilização de elétrodos de agulha específicos para este tipo de injeções durante o procedimento. A utilização deste protocolo visa identificar as massas musculares a serem tratadas e assim evitar possíveis efeitos colaterais.

Concluindo, de um modo geral os métodos protocolares dos estudos selecionados, são semelhantes, existindo poucos elementos que se diferenciam nas logísticas dos estudos, promovendo resultados comparáveis e conclusões semelhantes entre si.

4.3.5. Principais conclusões dos estudos

Ao analisar os estudos, chegou-se a conclusões consistentes, concordando que a Toxina Botulínica é uma mais-valia nos tratamentos das disfunções temporomandibulares, principalmente quando estas têm origem muscular. No entanto, em relação às DTM de origem articular, as conclusões não são tão unânimes, pois essas condições são menos abordadas nos estudos analisados. Essa afirmação é justificada pela maior frequência das DTM serem de origem muscular em comparação com as de origem articular. Para comprovar a eficácia da TBA nesse tipo específico de DTM (origem articular), é necessária a realização de mais estudos.⁽⁴⁵⁾

Relativamente aos resultados/*follow up* a maioria dos estudos mostra que a toxina produz efeitos a partir do 8º dia até 3-6 meses, dependendo da dosagem utilizada. Como por exemplo, no artigo de Montes-Carmona JF *et al.*, 2020⁽¹⁹⁾ estes utilizam uma concentração de 100U para serem distribuídas bilateralmente nos músculos masséter, pterigóideo lateral e pterigóideo medial. Já Stonehouse-Smith *et al.*, 2020⁽⁵⁰⁾ realizaram um estudo com 100 pacientes que apresentavam dor miofascial e houve redução significativa de dor até 4 meses após uma aplicação de 100U de TB. Enquanto que, no estudo de Denglehem C *et al.*, 2012⁽²⁰⁾, estes já referem que as dosagens variam de 100U-150U o que nos indica que o tempo de efeito da toxina no organismo varia com a concentração aplicada.^(19, 20, 50)

4.3.6. Reflexão crítica

A pesquisa de artigos científicos é um processo fundamental para a construção de qualquer tipo de estudo. No entanto, um dos problemas encontrados durante a redação desta revisão sistemática é a presença de artigos repetidos em diferentes bases de dados. Isso pode resultar em erros e distorções nos resultados da pesquisa.

Além disso, a existência destes artigos duplicados pode levar também a uma superestimação da quantidade de literatura disponível, criando uma falsa sensação de amplitude e diversidade nos estudos. Isso pode levar a conclusões equivocadas e à falta de representatividade nas revisões bibliográficas.

Por outro lado, o acesso aos artigos científicos é essencial para o avanço do conhecimento em qualquer área acadêmica. No entanto, a falta de acesso a alguns artigos científicos, causou dificuldade na execução desta revisão, o que resultou na redução do número de estudos a serem analisados.

5. Conclusão

Atendendo às limitações deste estudo, e aos objetivos propostos para esta revisão sistemática podemos concluir que:

- A Toxina Botulínica é uma opção terapêutica válida e eficaz no tratamento dos distúrbios temporomandibulares

- Os principais DTM com indicação para a aplicação de TB são os de natureza muscular em particular a dor miofascial

- Os principais locais de aplicação da TB são nos músculos masséter e temporal não havendo consenso quanto ao número e locais de infiltração a utilizar

- Apesar de não podermos determinar uma concentração e dosagem indicadas, a maioria dos autores refere a utilização de 100U de TB como a mais indicada

- Atendendo ao tempo de eficácia apresentado, os períodos de *follow-up* devem ser de 3 em 3 meses com a possibilidade de nova infiltração a 6 meses

São necessários mais estudos com a utilização de TB no tratamento dos DTM, com maior qualidade e com critérios metodológicos bem definidos para que possam ser comparáveis, particularmente no que diz respeito aos locais de infiltração e à dose/concentração a utilizar.

6. Referências Bibliográficas

1. Brin MF. Interventional neurology: treatment of neurological conditions with local injection of botulinum toxin. *Archivos de neurobiologia*. 1991;54(5):173-89.
2. Ziegler CM, Haag C, Muhling J. Treatment of recurrent temporomandibular joint dislocation with intramuscular botulinum toxin injection. *Clin Oral Investig*. 2003;7(1):52-5.
3. Veloso C. Toxina botulínica em medicina dentária. Tese de Mestrado Integrado em Medicina Dentária. Instituto Universitário Egas Moniz. 2020.
4. Park K-S, Lee C-H, Lee J-W. Use of a botulinum toxin A in dentistry and oral and maxillofacial surgery. *JDAPM*. 2016;16(3):151-7.
5. Kwon K-H, Shin KS, Yeon SH, Kwon DG. Application of botulinum toxin in maxillofacial field: part I. Bruxism and square jaw. *Maxillofac Plast Reconstr Surg*. 2019;41(1):1-13.
6. Bratz PDE, Mallet Ekv. Toxina Botulínica Tipo A: abordagens em saúde. *Rev.Sau.Int*. 2015;8(15-16):01-11.
7. Buescher JJ. Temporomandibular joint disorders. *Am Fam Physician*. 2007;76(10):1477-82.
8. Krasnevs'kyy R. Toxina botulínica: aplicabilidade em medicina dentária. Tese de Mestrado Integrado em Medicina Dentária. Instituto Universitário Egas Moniz. 2018.
9. Silva AL. A termografia no diagnóstico dos distúrbios temporomandibulares: revisão sistemática. Tese de Mestrado Integrado em Medicina Dentária. Universidade Católica Portuguesa. 2022.
10. Okeson JP. Tratamento Das Desordens Temporomandibulares e Oclusão. 6ª ed. Lexington, Kentucky: Elsevier Editora Lda; 2008. Capítulo 7, Anatomia Funcional e a Biomecânica do Sistema Mastigatório; p. 105.
11. Okeson JP. Tratamento Das Desordens Temporomandibulares e Oclusão. 6ª ed. Lexington, Kentucky: Elsevier Editora Lda; 2008. Capítulo 8, Anatomia Funcional e a Biomecânica do Sistema Mastigatório; p. 133.
12. Okeson JP. Tratamento Das Desordens Temporomandibulares e Oclusão. 6ª ed. Lexington, Kentucky: Elsevier Editora Lda; 2008. Capítulo 10, Anatomia Funcional e a Biomecânica do Sistema Mastigatório; p. 229.
13. Higgins JP, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*: John Wiley & Sons; 2019.

14. Uman LS. Systematic reviews and meta-analyses. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011;20(1):57.
15. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Medicine*. 2009;151(4):264-9.
16. Donato H, Donato M. Stages for undertaking a systematic review. *AMP*. 2019;32(3):227-35.
17. McHugh ML. Interrater reliability: the kappa statistic. *Biochem Med*. 2012;22(3):276-82.
18. Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health*. 1998;52(6):377-84.
19. Montes-Carmona J-F, Gonzalez-Perez L-M, Infante-Cossio P. Treatment of localized and referred masticatory myofascial pain with botulinum toxin injection. *Toxins*. 2020;13(1):6.
20. Dengehem C, Maes J-M, Raoul G, Ferri J. Toxine botulinique de type a: traitement antalgique des dysfonctions de l'appareil manducateur. *Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-faciale*. 2012;113(1):27-31.
21. Rezazadeh F, Esnaashari N, Azad A, Emad S. The effects of botulinum toxin A injection on the lateral pterygoid muscle in patients with a painful temporomandibular joint click: a randomized clinical trial study. *BMC Oral Health*. 2022;22(1):1-9.
22. 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.
23. Ziegler CM, Haag C, Mühling J. Treatment of recurrent temporomandibular joint dislocation with intramuscular botulinum toxin injection. *Clin Oral Investig*. 2003;7(1):52-5.
24. Kurtoglu C, Gur OH, Kurkcu M, Sertdemir Y, Guler-Uysal F, Uysal H. Effect of botulinum toxin-A in myofascial pain patients with or without functional disc displacement. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008;66(8):1644-51.
25. Von Lindern JJ, Niederhagen B, Bergé 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.

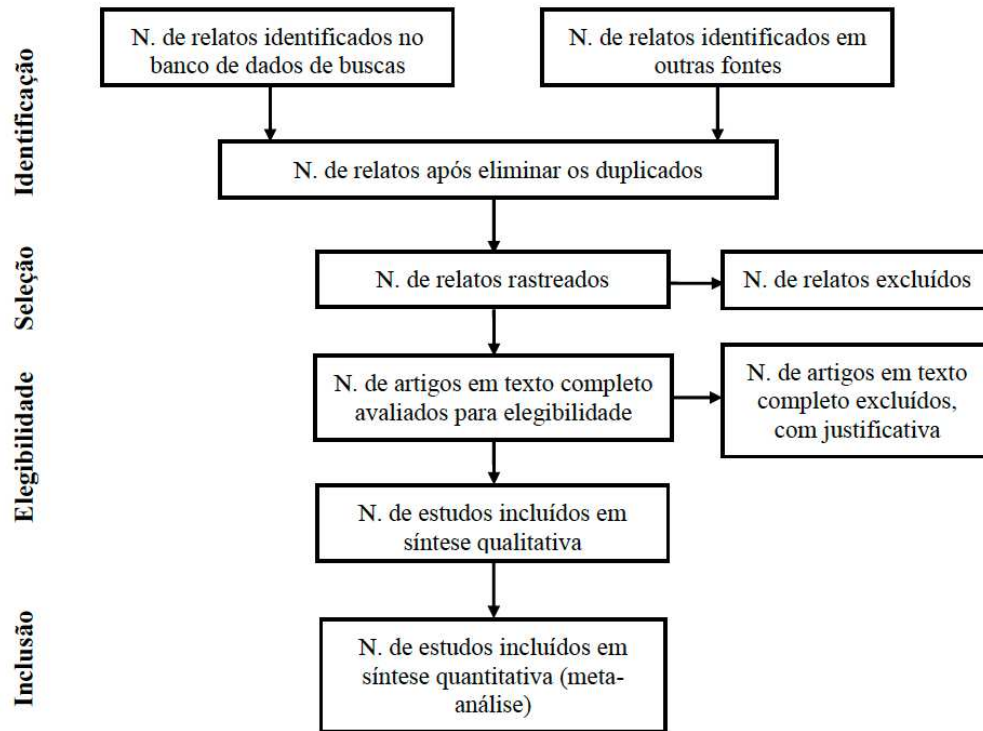
26. Pihut M, Ferendiuk E, Szewczyk M, Kasprzyk K, Wieckiewicz M. The efficiency of botulinum toxin type A for the treatment of masseter muscle pain in patients with temporomandibular joint dysfunction and tension-type headache. *J Headache Pain*. 2016;17(1):1-6.
27. Chaurand J, Pacheco-Ruiz L, Orozco-Saldívar H, López-Valdés J. Efficacy of botulinum toxin therapy in treatment of myofascial pain. *J Oral Sci*. 2017;59(3):351-6.
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. De La Torre Canales G, Câmara-Souza MB, Poluha RL, Grillo CM, Conti PCR, Sousa MLR. Botulinum toxin type A and acupuncture for masticatory myofascial pain: a randomized clinical trial. *J Appl Oral Sci*. 2021;29.
30. De la Torre Canales G, Alvarez-Pinzon N, Muñoz-Lora VRM, Vieira Peroni L, Farias Gomes A, Sánchez-Ayala A. Efficacy and safety of botulinum toxin type a on persistent myofascial pain: a randomized clinical trial. *Toxins*. 2020;12(6):395.
31. Chaurand J, Godínez-Victoria M, Tellez-Girón A, Facio-Umaña J-A, Jimenez-Ponce F. Incobotulinum toxin type A for treatment of chronic myofascial pain. *J Oral Sci*. 2021;63(1):37-40.
32. Connelly S, Myung J, Gupta R, Tartaglia G, Gizdulich A, Yang J. 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.
33. Khawaja SN, Scrivani SJ, Holland N, Keith DA. Effectiveness, safety, and predictors of response to botulinum toxin type A in refractory masticatory myalgia: A retrospective study. *J Oral Maxillofac. Surg*. 2017;75(11):2307-15.
34. Villa S, Raoul G, Machuron F, Ferri J, Nicot R. Improvement in quality of life after botulinum toxin injection for temporomandibular disorder. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 2019;120(1):2-6.
35. Gonzalez-Perez LM, Vera-Martin R, Montes-Latorre E, Torres-Carranza E, Infante-Cossio P. Botulinum Toxin and Percutaneous Needle Electrolysis for the Treatment of Chronic Masticatory Myalgia. *Toxins*. 2023;15(4):278.
36. Linares-Espinós E, Hernández V, Domínguez-Escrig JL, *et al*. Metodología de una revisión sistemática. *Actas Urológicas Españolas*. 2018;42(8):499-506.

37. Donato H, Donato M. Stages for undertaking a systematic review. *Acta Medica Portuguesa*. 2019;32(3):227-35.
38. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 2009;6(7):1-6.
39. Bueno CH, Pereira DD, Pattussi MP, Grossi PK, Grossi ML. Gender differences in temporomandibular disorders in adult populational studies: A systematic review and meta-analysis. *J Oral Rehabil*. 2018;45(9):720-9.
40. Góes KRB, Grangeiro MTV, Figueiredo VMG. Epidemiologia da disfunção temporomandibular: uma revisão de literatura. *J Dent Pub H*, 2018;9(2):115-20.
41. Yadav S, Yang Y, Dutra EH, Robinson JL, Wadhwa S. Temporomandibular Joint Disorders in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66(6):1213-17.
42. Casanova-Rosado JF, Medina-Solís CE, Vallejos-Sánchez AA, Casanova-Rosado AJ, Hernández-Prado B, Avila-Burgos L. Prevalence and associated factors for temporomandibular disorders in a group of Mexican adolescents and youth adults. *Clin Oral Investig*. 2006;10(1):42-9.
43. Fernández-de-las-Penas C, Svensson P. Myofascial Temporomandibular Disorder. *Curr Rheumatol Rev*. 2016;12(1):40-54.
44. Chaves TC, Oliveira AS, Grossi DB. Principais instrumentos para avaliação da disfunção temporomandibular, parte II: critérios diagnósticos; uma contribuição para a prática clínica e de pesquisa. *Fisioter Pesqui*. 2008;15:101-6.
45. Dworkin SF, LeResche L. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: review, criteria, examinations and specifications, critique. *J Craniomandibular Disord*. 1992;6(4):301-55.
46. Chaves TC, Oliveira AS, Grossi DB. Principais instrumentos para avaliação da disfunção temporomandibular, parte II: critérios diagnósticos; uma contribuição para a prática clínica e de pesquisa. *Fisioter Pesqui*. 2008;15:92-100.
47. Fernandes Bernardes RA, Gilson de Oliveira Rangel LF, Neves Barbosa CC, Cecilio Barbosa OL. A utilização de toxina botulínica tipo a na condução dos casos de dtm muscular. *BJCR*. 2022;40(2):33-7.
48. Dall'Antonia M, Netto RMDO, Sanches ML, Guimarães AS. Jaw muscles myofascial pain and botulinum toxin. *Rev Dor*. 2013;14:52-7.
49. Godoy IR, Donahue DM, Torriani M. Botulinum Toxin Injections in Musculoskeletal Disorders. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2016;20(5):441-52.

50. Stonehouse-Smith D, Begley A, Dodd M. Avaliação clínica da toxina botulínica A no tratamento da dor miofascial temporomandibular. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2020;58:190–3.

7. Anexos

Anexo I: Guidelines PRISMA



Anexo II: Registro no PROSPERO

ID	Title	Status
CRD42023388330	<p>Botulinum toxin in the treatment of temporomandibular disorders - systematic review.</p> <p>To enable PROSPERO to focus on COVID-19 registrations during the 2020 pandemic, this registration record was automatically published exactly as submitted. The PROSPERO team has not checked eligibility.</p>	Registered

Anexo III: Checklist Downs and Black

Item	Criteria	Possible Answers
Reporting		
1	<i>Is the hypothesis/aim/objective of the study clearly described?</i>	Yes = 1 No = 0
2	<i>Are the main outcomes to be measured clearly described in the Introduction or Methods section? If the main outcomes are first mentioned in the Results section, the question should be answered no.</i>	Yes = 1 No = 0
3	<i>Are the characteristics of the patients included in the study clearly described? In cohort studies and trials, inclusion and/or exclusion criteria should be given. In case-control studies, a case-definition and the source for controls should be given.</i>	Yes = 1 No = 0
4	<i>Are the interventions of interest clearly described? Treatments and placebo (where relevant) that are to be compared should be clearly described.</i>	Yes = 1 No = 0
5	<i>Are the distributions of principal confounders in each group of subjects to be compared clearly described? A list of principal confounders is provided.</i>	Yes = 2 Partially = 1 No = 0
6	<i>Are the main findings of the study clearly described? Simple outcome data (including denominators and numerators) should be reported for all major findings so that the reader can check the major analyses and conclusions. (This question does not cover statistical tests which are considered below).</i>	Yes = 1 No = 0
7	<i>Does the study provide estimates of the random variability in the data for the main outcomes? In non-normally distributed data the interquartile range of results should be reported. In normally distributed data the standard error, standard deviation or confidence intervals should be reported. If the distribution of the data is not described, it must be assumed that the estimates used were appropriate and the question should be answered yes.</i>	Yes = 1 No = 0
8	<i>Have all important adverse events that may be a consequence of the intervention been reported? This should be answered yes if the study demonstrates that there was a comprehensive attempt to measure adverse events. (A list of possible adverse events is provided).</i>	Yes = 1 No = 0
9	<i>Have the characteristics of patients lost to follow-up been described? This should be answered yes where there were no losses to follow-up or where losses to follow-up were so small that findings would be unaffected by their inclusion. This should be answered no where a study does not report the number of patients lost to follow-up.</i>	Yes = 1 No = 0
10	<i>Have actual probability values been reported (e.g. 0.035 rather than <0.05) for the main outcomes except where the probability value is less than 0.001?</i>	Yes = 1 No = 0
External validity		
11	<i>Were the subjects asked to participate in the study representative of the entire population from which they were recruited? The study must identify the source population for patients and describe how the patients were selected. Patients would be representative if they comprised the entire source population, an unselected sample of consecutive patients, or a random sample. Random sampling is only feasible where a list of all members of the relevant population exists. Where a study does not report the proportion of the source population from which the patients are derived, the question should be answered as unable to determine.</i>	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0

12	<i>Were those subjects who were prepared to participate representative of the entire population from which they were recruited? The proportion of those asked who agreed should be stated. Validation that the sample was representative would include demonstrating that the distribution of the main confounding factors was the same in the study sample and the source population.</i>	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
13	<i>Were the staff, places, and facilities where the patients were treated, representative of the treatment the majority of patients receive? For the question to be answered yes the study should demonstrate that the intervention was representative of that in use in the source population. The question should be answered no if, for example, the intervention was undertaken in a specialist centre unrepresentative of the hospitals most of the source population would attend.</i>	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
Internal validity - bias		
14	<i>Was an attempt made to blind study subjects to the intervention they have received? For studies where the patients would have no way of knowing which intervention they received, this should be answered yes.</i>	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
15	<i>Was an attempt made to blind those measuring the main outcomes of the intervention?</i>	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
16	<i>If any of the results of the study were based on "data dredging", was this made clear? Any analyses that had not been planned at the outset of the study should be clearly indicated. If no retrospective unplanned subgroup analyses were reported, then answer yes.</i>	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
17	<i>In trials and cohort studies, do the analyses adjust for different lengths of follow-up of patients, or in case-control studies, is the time period between the intervention and outcome the same for cases and controls? Where follow-up was the same for all study patients the answer should be yes. If different lengths of follow-up were adjusted for by, for example, survival analysis the answer should be yes. Studies where differences in follow-up are ignored should be answered no.</i>	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
18	<i>Were the statistical tests used to assess the main outcomes appropriate? The statistical techniques used must be appropriate to the data. For example nonparametric methods should be used for small sample sizes. Where little statistical analysis has been undertaken but where there is no evidence of bias, the question should be answered yes. If the distribution of the data (normal or not) is not described it must be assumed that the estimates used were appropriate and the question should be answered yes.</i>	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
19	<i>Was compliance with the intervention/s reliable? Where there was non-compliance with the allocated treatment or where there was contamination of one group, the question should be answered no. For studies where the effect of any misclassification was likely to bias any association to the null, the question should be answered yes.</i>	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
20	<i>Were the main outcome measures used accurate (valid and reliable)? For studies where the outcome measures are clearly described, the question should be answered yes. For studies which refer to other work or that demonstrates the outcome measures are accurate, the question should be answered as yes.</i>	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
Internal validity - confounding (selection bias)		
21	<i>Were the patients in different intervention groups (trials and cohort studies) or were the cases and controls (case-control studies) recruited from the same population? For example, patients for all comparison groups should be selected from the same hospital. The question should be answered unable to determine for cohort and case-control studies where there is no information</i>	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0