

Toxina botulínica no tratamento de pacientes com disfunção temporomandibular e cefaleia: Uma revisão de escopo

Botulinum toxin in the treatment of patients with temporomandibular dysfunction and headache: A scope review

Toxina botulínica en el tratamiento de pacientes con disfunción temporomandibular y dolor de cabeza: Una revisión del alcance

Recebido: 14/02/2024 | Revisado: 29/02/2024 | Aceitado: 04/03/2024 | Publicado: 06/03/2024

Danielle Jamylla Barbosa Ribeiro

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-0134-3722>

Hospital Universitário Alcides Carneiro, Brasil

E-mail: danjamylla@yahoo.com.br

Renata de Souza Coelho Soares

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5213-3698>

Universidade Estadual da Paraíba, Brasil

E-mail: dra.renatacoelho@servidor.uepb.edu.br

Ana Isabela Arruda Meira Ribeiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0275-2997>

Universidade Estadual da Paraíba, Brasil

E-mail: dra.isabellaribeiro@servidor.uepb.edu.br

Layssa Medeiros Santos

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-2638-7907>

Universidade Estadual da Paraíba, Brasil

E-mail: layssa.santos@aluno.uepb.edu.br

Resumo

Disfunção temporomandibular (DTM) e cefaleias são temas desafiadores em saúde e representam a segunda causa de dor crônica facial na população mundial. Apresentam convergências no tratamento, sendo a toxina botulínica recurso de segunda linha para casos refratários. Com o objetivo de mapear as informações sobre o tema, foi realizada esta revisão de escopo utilizando-se os elementos do acrônimo PCC para a formulação da pergunta: “O que se tem produzido na literatura sobre o uso da toxina botulínica A em pacientes com DTM e cefaleia refratários à terapia inicial?”. A população foi definida por portadores de DTM e cefaleias, no conceito utilizou-se a toxina botulínica A para o contexto de pacientes refratários ao tratamento. As bases de dados utilizadas foram: Pubmed, LILACS, Cochrane e a literatura cinzenta. Dois pesquisadores, de forma cega, utilizaram o gerenciador de referências Rayyan para julgamento dos critérios de inclusão e exclusão dos artigos. Variados desenhos de estudos foram incluídos dentro, sem restrição de idioma ou ano de publicação. As discordâncias foram resolvidas por um terceiro avaliador. Os artigos selecionados para leitura seguiram para extração de dados. Os estudos não apresentaram uniformidade em seus desenhos e não houve consenso nos resultados. A melhora da dor foi observada em mais de 80% dos estudos, enquanto o aumento de abertura da boca foi o dado que apresentou resultados mais controversos. Análise da qualidade de vida permaneceu como uma lacuna inexplorada.

Palavras-chave: Síndrome da disfunção da articulação Temporomandibular; Cefaleias primárias; Migrânea; Toxina botulínica tipo A.

Abstract

Temporomandibular dysfunction (TMD) and headaches are challenging health issues and represent the second cause of chronic facial pain in the world population. They present convergence in treatment, with botulinum toxin being a second-line resource for refractory cases. With the aim of mapping information on the topic, this scoping review was carried out using the elements of the PCC acronym to formulate the question: “What has been produced in the literature about the use of botulinum toxin A in patients with TMD and headache refractory to initial therapy?”. The population was defined by patients with TMD and headaches; in the concept, botulinum toxin A was used in the context of patients refractory to treatment. The databases used were: Pubmed, LILACS, Cochrane and gray literature. Two researchers, blindly, used the Rayyan reference manager to judge the inclusion and exclusion criteria of the articles. Varied study designs were included, without restrictions on language or year of publication. Disagreements were resolved by a third evaluator. The articles selected for reading went on to data extraction. The studies did not present uniformity in their designs and there was no consensus on the results. Pain improvement was observed in

more than 80% of the studies, while the increase in mouth opening was the data that presented the most controversial results. Quality of life analysis remained an unexplored gap.

Keywords: Temporomandibular joint dysfunction syndrome; Headache disorders; Migraine; Botulinum toxin type A.

Resumen

La disfunción temporomandibular (DTM) y los dolores de cabeza son problemas de salud desafiantes y representan la segunda causa de dolor facial crónico en la población mundial. Presentan convergencia en el tratamiento, siendo la toxina botulínica un recurso de segunda línea para los casos refractarios. Con el objetivo de mapear información sobre el tema, se realizó esta revisión de alcance utilizando los elementos del acrónimo PCC para formular la pregunta: “¿Qué se ha producido en la literatura sobre el uso de la toxina botulínica A en pacientes con TMD y cefalea refractaria? a la terapia inicial?”. La población fue definida por pacientes con DTM y cefaleas; en el concepto, se utilizó la toxina botulínica A en el contexto de pacientes refractarios al tratamiento. Las bases de datos utilizadas fueron: Pubmed, LILACS, Cochrane y literatura gris. Dos investigadores, a ciegas, utilizaron el administrador de referencias Rayyan para juzgar los criterios de inclusión y exclusión de los artículos. Se incluyeron diseños de estudio variados, sin restricciones de idioma o año de publicación. Los desacuerdos fueron resueltos por un tercer evaluador. Los artículos seleccionados para lectura pasaron a la extracción de datos. Los estudios no presentaron uniformidad en sus diseños y no hubo consenso sobre los resultados. La mejoría del dolor se observó en más del 80% de los estudios, mientras que el aumento de la apertura bucal fue el dato que presentó resultados más controvertidos. El análisis de la calidad de vida seguía siendo una laguna inexplorada.

Palabras clave: Síndrome de la disfunción de articulación temporomandibular; Transtornos de cefalalgia; Transtornos migrañosos; Toxina botulínica tipo A.

1. Introdução

A DTM é um problema de saúde pública global e corresponde à segunda causa mais frequente de dor crônica na face. É definida, segundo a Academia Americana de Dor Orofacial, como uma série de alterações da articulação têmporo mandibular, abrangendo os componentes neuromusculares e esqueléticos da mastigação, ocasionando sintomatologia diversa de dor à perda da função articular (Valesan *et al.*, 2021).

A distribuição etária é ampla, com pico de incidência entre as idades de 20 a 50 anos e predomínio no sexo feminino e em adultos. No mundo foi relatada uma média de acometimento de até 31% dos indivíduos adultos e 11% de crianças e adolescentes com queixas de dor em região pré-auricular, dor orofacial e limitações do movimento da mandíbula (Valesan *et al.*, 2021). Com mecanismos fisiopatológicos em comum e interações genéticas relacionadas, as cefaleias primárias apresentam forte associação com DTM. Isoladamente as cefaleias acometem em torno de 46% da população em geral no mundo e, dentro dos casos de DTM, a prevalência corresponde a cerca de 67% de acometimento conjunto (Cruz *et al.*, 2022).

As cefaleias são classificadas de acordo com ICHD-3 - *The International Classification of Headache Disorders*, em cefaleias primárias e secundárias. É amplo o conjunto de causas na etiologia das secundárias enquanto os distúrbios primários geralmente não têm definição etiológica única. As cefaleias primárias agrupam migrânea, cefaleia tensional, cefaleia autonômica do trigêmeo (*Headache Classification Committee of the International Headache Society*, 2018). São causa frequente de absenteísmo escolar e laboral, com morbidade importante interferindo na qualidade de vida e do trabalho. O registro mais recente encontrado, referente ao impacto de DTM e cefaleias na vida dos pacientes, foi publicado em 2011 e apresenta uma estimativa de perdas de 17,8 milhões de dias de trabalho por ano para cada 100 milhões de trabalhadores nos Estados Unidos, por sintomas relacionados à cefaleia e DTM (Maixner *et al.*, 2011). Originalmente a DTM era tida dentro da classificação de cefaleias secundárias, existindo hoje o entendimento da associação independente com cefaleias primárias (Réus *et al.*, 2022).

Os custos com tratamento de DTM nos Estados Unidos superam quatro bilhões ao ano. Entende-se a partir deste dado a necessidade de correta identificação e tratamento. O critério diagnóstico mais utilizado é o *Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders* (DC/TMD), o qual envolve tópicos que orientam os profissionais na elaboração da história e exame físico do paciente (Réus *et al.*, 2022). No documento DC/TMD a cefaleia associada à DTM é definida como dor em

área temporal secundária a DTM, associada à piora com movimento da mandíbula e ativada com teste de provocação da mastigação (Tchivileva, 2021).

A fisiopatogenia das DTMs e cefaleias primárias é complexa e ambas as condições compartilham questões biomecânicas, domínios genéticos, componentes ambientais e psicológicos, partilhando características de distúrbios de dor crônica (Slade *et al.*, 2016). Esta situação clínica apresenta como manifestações uma variabilidade de sintomas que inclui dor em articulação temporomandibular, associada ou não à disfunção articular e alterações do disco, dor em região temporal, frontal e occipital, otalgia, sensação de plenitude em ouvido e zumbidos, dor cervical e em órbita. Os sintomas podem aparecer em conjunto ou isolados e podem estar associados a distúrbios do sono e transtornos de ansiedade. A magnitude dos sintomas varia de casos leves a graves com limitações para as atividades diárias (Graff-Radford & Abbott, 2016).

A prevenção é possível e justificada pelo impacto na melhora da qualidade de vida e redução de complicações para o paciente. É apoiada em medidas comportamentais, mudança de hábitos nocivos, conhecimento dos fatores desencadeantes, diagnóstico precoce e antecipação de possível disfunção. Na variedade de terapias preventivas, estão disponíveis técnicas de relaxamento, fisioterapia e *biofeedback* que têm como característica o treinamento do paciente para o reconhecimento e tratamento de gatilhos desencadeadores da dor (Myers *et al.*, 2002). A finalidade do tratamento da DTM é obter alívio de sintomatologia e recuperação da função articular com consequente melhora da cefaleia. O diagnóstico adequado e reconhecimento dos fatores desencadeantes são indispensáveis para o manejo (Calis *et al.*, 2019). O prognóstico depende do entendimento do paciente sobre a patologia e da sua adesão (Eliassen *et al.*, 2019). Medidas iniciais como modificação de hábitos, terapias de relaxamento, terapia cognitivo comportamental e fisioterapia são aplicadas ao diagnóstico. Abordagem medicamentosa para a dor e a ansiedade pode ser realizada como terapia adjuvante. Placas oclusais e terapia intervencionista invasiva terão suas indicações em casos pontuais de gravidade e refratariedade (Häggman-Henrikson *et al.*, 2017).

A toxina botulínica é produzida pela bactéria anaeróbia *Clostridium botulinum*, e passou a ser empregada na atenuação da hiperatividade muscular e da dor nas disfunções mandibulares com envolvimento muscular. Sua capacidade de inibição da acetilcolina impede a ativação terminal dos canais de cálcio na placa músculo esquelética, inibindo temporariamente a contração muscular. Com efeito prolongado que pode ultrapassar até quatro meses, a toxina tem ação parética local e raramente há extensão do efeito para musculatura adjacente. Por ser terapia medicamentosa invasiva, não está incluída na primeira linha de tratamento e habitualmente é indicada após pelo menos três meses de terapia conservadora, caracterizando casos de refratariedade (Calis *et al.*, 2019). La Fleur e Adams em sua revisão de 2020 observaram falta de padronização nas características clínicas dos pacientes dos estudos primários, bem como nas doses administradas e ausência de referências sobre danos, que mesmo raramente relatados, precisam ser identificados. A falta de padronização da terapia com a toxina é um dos motivos pelo quais se faz necessária uma revisão de escopo para conhecimento global do tema, de critérios para indicação, padronização de doses e rastreamento de riscos inerentes ao tratamento (La Fleur & Adams, 2020).

A terapêutica das cefaleias primárias também é iniciada com medidas comportamentais, identificação de gatilhos e medicações que atuam tanto de maneira profilática como terapêutica, abortando a dor em sua fase inicial. Antidepressivos, anticonvulsivantes estão entre as medidas medicamentosas e alguns países como Estados Unidos e Canadá regulamentaram, desde 2011, a administração de toxina botulínica na terapia de prevenção de cefaleia, especialmente migrânea crônica refratária às medidas anteriores (Olla *et al.*, 2020). Os estudos primários como os apresentados por Calis e La Fleur, identificam redução do número de dias de cefaleia no mês, ainda sem padronizar doses e identificar efeitos adversos associados (Calis *et al.*, 2019; La Fleur & Adams, 2020).

Cada nova tecnologia em saúde que surge no mercado, especialmente as classificadas como medicamentos, provoca nos agentes cuidadores da saúde, a preocupação pelo conhecimento farmacológico, pelas formas de uso e respostas clínicas. O primeiro impulso é o de reconhecê-las como necessidades iminentes para o cuidado dos pacientes. O anúncio de novas

tecnologias gera expectativas nos grupos médicos, de pacientes, de administradores de serviços de saúde e de autores dos produtos.

Nesta conjuntura é necessária uma avaliação criteriosa do novo instrumento de modo que seja permitido aos prescritores o adequado e amplo conhecimento da aplicabilidade da toxina botulínica, do seu custo / da não inferioridade e da segurança para a população. Esta etapa de julgamento é indispensável também aos gestores e financiadores, visto que novas ferramentas são habitualmente resultado de pesquisas clínicas onerosas e chegam ao mercado com elevados custos.

A toxina botulínica A surgiu no mercado no final da década de 80 e apenas próximo ao ano 2000 foi liberada para uso pelo FDA na terapia de estrabismo e hiperidrose. Ao ser aplicada na musculatura periorbital para reduzir a contratura muscular, foi observado que seu efeito adverso levava à amenização de rugas em região frontal, estendendo-se assim o campo de utilização. A partir das primeiras aprovações uma série de estudos ocorreu ampliando a abrangência de uso, de modo que, nos anos subsequentes se passou a utilizar a toxina para tratamento de dor miofascial de diversos locais como músculo piriforme, trapézio, masseter. (Dressler, 2015).

Apesar de não ser uma tecnologia com pouco tempo de aplicação, a ausência de padronização do uso de toxina botulínica no tratamento de DTM e cefaleias primárias é o motivo que fomenta a diagramação da literatura em busca da identificação do que já foi publicado nos campos de indicação, modos de administração, posologia e efeitos adversos da droga.

Neste contexto, o objetivo deste trabalho compreende mapear o estado da arte no uso da toxina botulínica A para redução da frequência dos episódios de cefaleia e dor relacionados à DTM. Identificar lacunas sobre o tema indicará a necessidade de novos estudos.

2. Metodologia

O instrumento escolhido para este estudo foi a Revisão de Escopo, ferramenta que tem a finalidade de dimensionar as publicações a respeito do tema, condensar as principais informações e registrar as lacunas existentes. O tema objeto desta pesquisa sinaliza a necessidade de protocolos que padronizem seu uso, suas indicações e forma de utilização. Nesta revisão foram cumpridas as seguintes etapas:

1. Construção e registro do protocolo de pesquisa no *Open Science Framework*.
2. Formulação da pergunta com identificação da questão de pesquisa utilizando o acrônimo PCC (População, conceito e contexto);
3. Busca de estudos relevantes nas Bases de Dados selecionadas;
4. Seleção e revisão em duplicata dos estudos com aplicação dos critérios de elegibilidade;
5. Extração de dados de acordo com formulário pré-estabelecido.
6. Síntese dos resultados agrupando-se os estudos de acordo com suas semelhanças.

2.1 Protocolo e registro

O protocolo desta revisão de escopo foi desenvolvido de acordo com o Guia internacional *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews (PRISMA-SCR)*, com o planejamento proposto pelo Instituto Joanna Briggs (JBI). (Cordeiro; Soares, 2019). O registro foi realizado na plataforma *Open Science Framework*, DOI:10.17605/OSF.IO/NV4W7.

2.2 Pergunta da pesquisa

A pergunta de pesquisa a ser respondida ao final foi a seguinte:

“O que se tem produzido na literatura científica sobre o uso da botulínica A em pacientes com disfunção temporomandibular e cefaleia refratários à terapia de primeira linha?”

Tabela 1 – Componentes da pesquisa – Acrônimo PCC.

Descrição	Abreviação	Componentes da pergunta
População	P	Portadores de DTM e cefaleia primária
Conceito	C	Uso da Toxina botulínica A
Contexto	C	Pacientes refratários à terapia primária

Fonte: Autoria própria.

2.3 População alvo

Indivíduos portadores de DTM e cefaleia, acima de 18 anos e sem distinção de gênero, agrupados segundo a Classificação Estatística Internacional de Problemas Relacionados à Saúde (CID-10) dentro das categorias: K 07-6, G 43, G 44-2, G 44-846.

Tabela 2 – Classificação Estatística Internacional de Problemas Relacionados à Saúde – CID -10.

CID -10	Descrição
K 07 - 6	Transtornos da articulação temporomandibular
G43	Enxaqueca
G44-2	Cefaleia tensional
G 44 - 846	Cefaleia ou dor facial atribuída a articulação temporomandibular

Fonte: Autoria própria.

2.4 Identificação de estudos relevantes

Esta revisão envolveu buscas nas bases de dados *Pubmed/Medline (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online)*, *LILACS (Latin American and Caribbean Health Science Literature)* e *Cochrane*, por incluírem uma variedade de artigos em saúde e avaliação de tecnologias da área. A estratégia de busca incluiu consultas na literatura cinzenta utilizando-se os primeiros 200 artigos do *Google Scholar* (busca anônima) e o *Clinical Trials.com*.

A etapa de seleção iniciou com a definição do *string* de pesquisa. A estratégia de busca foi adaptada, de acordo com os caracteres permitidos em cada base. Os termos utilizados, segundo os Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) e *Medical Subject Headings (MeSH Terms)* foram os seguintes:

(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)

AND

(Clostridium botulinum A Toxin) OR (Botulinum Toxin A) OR (Toxin A, Botulinum) OR (Botulinum Neurotoxin A) OR (Neurotoxin A, Botulinum) OR (Botulinum A Toxin) OR (Toxin, Botulinum A) OR (Botulinum Toxin Type A) OR (Botulinum Neurotoxin Type A) OR (Clostridium Botulinum Toxin Type A) OR (Meditoxin) OR (Botox) OR (Neuronox) OR (Oculinum) OR (Vistabex) OR (OnabotulinumtoxinA) OR (Onabotulinumtoxin A) OR (Vistabel)

AND

(Headache Disorder) OR (Cephalgia Syndromes) OR (Cephalgia Syndrome) OR (Headache Syndromes) OR (Headache Syndrome) OR (Syndrome, Headache) OR (Chronic Daily Headache) OR (Chronic Daily Headaches) OR (Daily Headache, Chronic) OR (Daily Headaches, Chronic) OR (Headache, Chronic Daily) OR (Headaches, Chronic Daily) OR (Chronic Headache) OR (Chronic Headaches) OR (Headache, Chronic) OR (Headaches, Chronic) OR (Headache, Intractable) OR (Headaches, Intractable) OR (Intractable Headache) OR (Intractable Headaches)

2.5 Seleção de estudos

A meta desta revisão foi ter o conhecimento amplo sobre a terapia com Toxina Botulínica no tratamento de DTM e cefaleia.

Ao longo da revisão foram selecionadas pesquisas, sem restrição de idioma ou ano de publicação, com a inclusão de variados tipos de estudos os quais foram aceitos pela necessidade do conhecimento amplo sobre o tema.

Os critérios de inclusão foram estabelecidos da seguinte forma:

- Desenho do estudo: Revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e não randomizados, estudos transversais, estudos de coorte, estudos de caso-controle, série de casos e relato de caso
- Domínio: Uso de toxina botulínica no tratamento de DTM e cefaleias.

Quanto aos critérios de exclusão foram considerados os seguintes:

- Artigos duplicados - em caso de estudos repetidos foi mantida apenas uma versão do mesmo.
- Estudos fora do domínio não foram incluídos, bem como cartas ao editor, artigos do tipo editorial, opinião de especialistas.
- Artigos completos indisponíveis não foram considerados.

Uma vez delimitados e aplicados os critérios de inclusão e exclusão, seguiram para avaliação e classificação todos os artigos encontrados com o *string* inicial disponíveis nas bases de dados escolhidas. O gerenciador de referências *Rayyan – Intelligent Systematic Review* (<HTTPS://www.rayyan.ai/>) foi utilizado para a seleção de artigos. Os revisores DJBR e LM, após período de treinamento para padronização do uso do gerenciador, iniciaram a análise de modo independente, realizando a leitura inicial dos títulos. O segundo passo foi compreendido pela leitura do resumo em busca da identificação dos Descritores / Palavras chave e do domínio. Permanecendo dúvidas sobre a elegibilidade, o artigo foi encaminhado para leitura na íntegra. Deste modo procedeu-se a avaliação segundo a ótica dos critérios de inclusão e exclusão. As discordâncias entre os examinadores foram resolvidas por um terceiro revisor RSC, que fez o julgamento final sobre o artigo. O decurso de seleção dos estudos está demonstrado no Diagrama de Fluxo do *PRISMA - SCR*.

3. Resultados

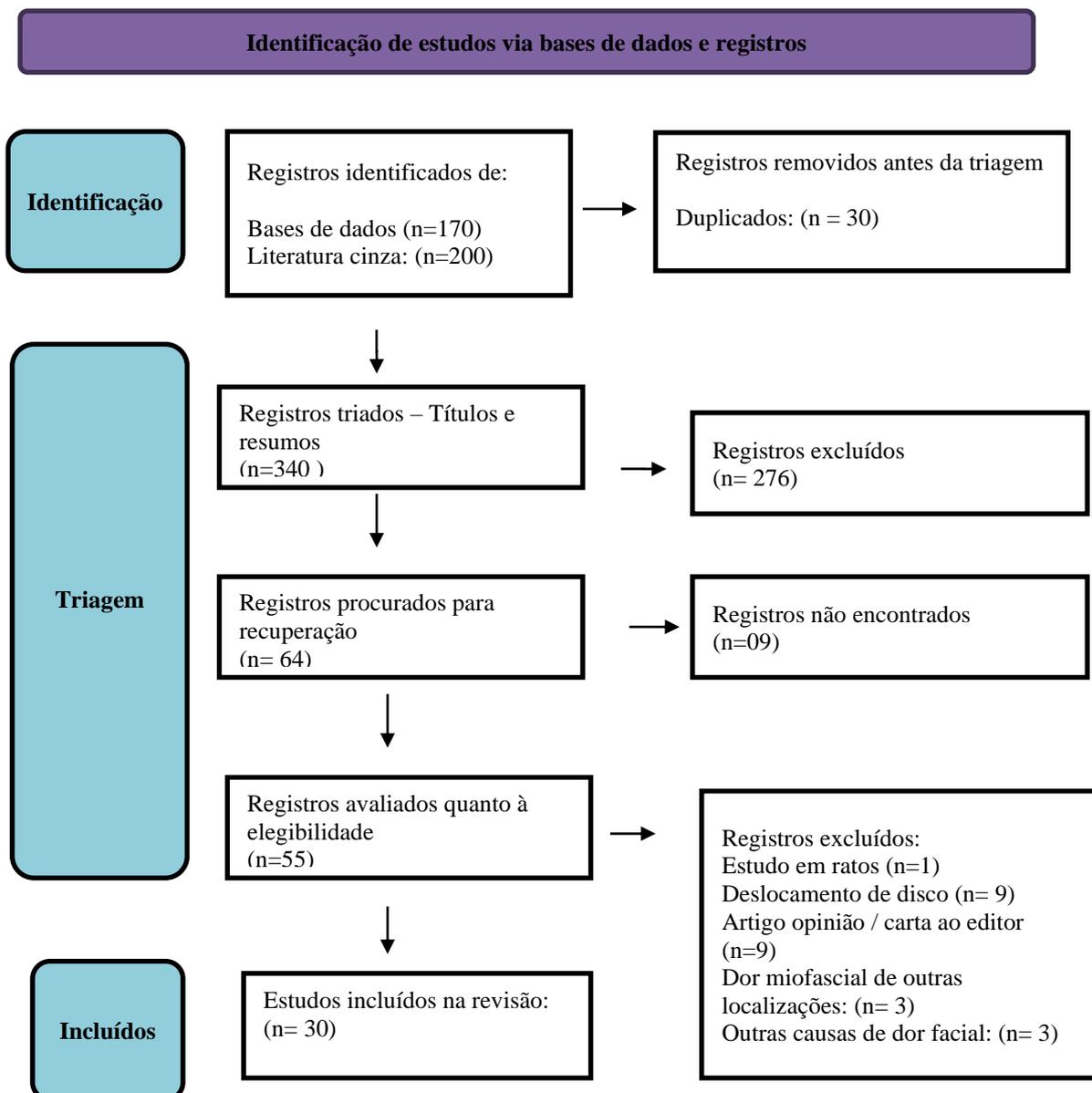
O objeto deste estudo de escopo foi avaliado com busca nas bases de dados *Pubmed/Medline* (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), *LILACS* (*Latin American and Caribbean Health Science Literature*) e *Cochrane*. A busca na literatura cinzenta avaliou o *Google Scholar* de forma anônima e o *Clinical Trials.com*. A primeira busca foi realizada em novembro de 2022, simultaneamente em todas as plataformas, com atualização da pesquisa em setembro de 2023.

Foram identificados 370 artigos dentre as plataformas indicadas e a literatura cinza. Após remoção de artigos duplicados, 340 estudos seguiram para avaliação de títulos, com exclusão nesta etapa de 276 trabalhos. Foram encaminhados 64 artigos para recuperação, com 55 títulos referidos para leitura de resumo e avaliação da elegibilidade. Os nove artigos excluídos nesta etapa não estavam disponíveis na íntegra, de modo que não puderam ser resgatados. Com a avaliação do resumo as dúvidas que permaneceram referentes à seleção, foram esclarecidas com a leitura do estudo na íntegra. Nesta fase, foram identificados 25 títulos fora do escopo da pesquisa.

A seleção foi concluída com 30 artigos designados para extração de dados e mapeamento de informações. O número de estudos selecionados foi considerado grande e justificado pela proposta de revisão de escopo, a qual tem amplitude que permite uma extensão de análise de múltiplas variáveis. Além disso, acrescenta-se a esta informação a análise de duas condições que possuem relevância global, tais como cefaleia e DTM, estando ambas inseridas em um contexto compartilhado.

O fluxograma *PRISMA- SCR* diagramado abaixo na Figura 1 apresenta o caminho de seleção dos artigos encontrados.

Figura 1 – Diagrama de fluxo de pesquisa de literatura.



O Quadro 1, a seguir, traz o resultado da seleção dos artigos, conforme os critérios de seleção, que constituem o “corpus” da pesquisa. Este material permitiu a extração de dados para registro do que se encontra na literatura científica específica sobre o assunto.

Quadro 1 - Artigos selecionados para extração dos dados.

Artigo	Autor	Periódico	Ano
Localized Myofascial Pain Responds Better Than Referring Myofascial Pain To Botulinum Toxin Injections	Abboud, WA	International Journal of Oral and Maxillo facial Surgery	2017
Effect of Local Anesthetic Versus Botulinum Toxin-A Injections for Myofascial Pain Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis	Sara Ahmed, HBSC	The Clinical Journal of Pain	2019
Effectiveness of Botulinum Toxin in Managing Temporomandibular Disorders: A Systematic Review	Al-Hussain, A	Journal Of Healthcare Sciences	2021
The role of Botox® in the Management of TMJ Disorders-A Systematic Review	Almutairi, FA	Annals of Dental Specialty	2020
Effect Of Botox® (Botulinum Toxin) On Pain Management For Patient Suffering From Temporomandibular Joint Disorder & Migraine	Alshalah, Muamer	Annals of the Romanian Society for Cell Biology	2021
Effectiveness of Botulinum Toxin Type A For The Treatment of Chronic Masticatory Myofascial Pain: A Case Series	Baker, JS	The Journal of American Dental Association	2016
The Use of Botulinum Toxin-A in the Treatment of Muscular Temporomandibular Joint Disorders	Calis, AS	Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery	2019
Impact Age in Treatment Myofacial Pain With Temporomandibular Joint Disorders by Botox Injection	Daily, ZA	Indian Journal of Forensic Medicine and Toxicology	2020
Jaw Muscles Myofascial Pain and Botulinum Toxin	Antonia, MD	Revista Dor	2013
The Effect of Laser and Botulinum Toxin in the Treatment of Myofascial Pain and Mouth Opening: A Randomized Clinical Trial	De Carli, BM	Journal of Photochemistry & Photobiology	2016
Efficacy of Botulinum Toxin Type-A I in the Improvement of Mandibular Motion and Muscle Sensibility in Myofascial Pain TMD Subjects: A Randomized Controlled Trial	Canales, G de La Torre	Toxins	2022
Efficacy of Botulinum Toxin Type A in the Management of Masticatory Myofascial Pain: A Retrospective Clinical Study	Hoz, JL de la	The Journal of the American Dental Association	2021
Can We Justify the Continued Use of Botulinum Toxin A in the Management Of Myofascial Pain?	Farrier, JN	British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery	2020
Relief Of Tension-Type Headache Symptoms In Subjects With Temporomandibular Disorders Treated With Botulinum Toxin-A	Freund, BJ	Headache	2002
Efficacy of Botulinum Toxin in Treating Myofascial Pain in Bruxers: A Controlled Placebo Pilot Study	Guarda - Nardini, L	The Journal of Craniomandibular & Sleep Practice	2014
Myofascial Pain of the Jaw Muscles: Comparison of Short-Term Effectiveness of Botulinum Toxin Injections and Fascial Manipulation Technique	Guarda - Nardini, L	Journal Of Craniomandibular Practice	2012
Efficacy of Botulinum Toxin in Treating Myofascial Pain and Occlusal Force Characteristics of Masticatory Muscles in Bruxism	Jadhao, VA	Indian Journal of Dental Research	2017
Short Term Effect of Botulinum Toxin A Among Individuals With Headache Attributed to TMD: A Pilot Study	Khan, M	https://ubir.buffalo.edu	2018
Evaluation of Onabotulinum toxina Treatment in Patients With Concomitant Chronic Migraine and Temporomandibular Disorders	Kocaman, G	Archives of Neuropsychiatry	2018
Comparison of the Efficacies of Dry Needling and Botox Methods in the Treatment of Myofascial Pain Syndrome Affecting the Temporomandibular Joint	Kütük, SG	The Journal of Craniofacial Surgery	2019

Botulinum Toxin for Temporomandibular Disorders: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines	La Fleur, P	CADTH Rapid Response Report: Summary with Critical Appraisal	2020
Botulinum Toxin Type A for Painful Temporomandibular Disorders: Systematic Review and Meta-Analysis	Machado, D	The Journal of Pain	2019
Treatment of Localized and Referred Masticatory Myofascial Pain with Botulinum Toxin Injection	Montes-Carmona, JF	Toxins	2021
Temporomandibular Disorder Patients Benefit From Intramuscular Botulinum Toxin Type A Injections	Oksanen, E	The Journal of Cranio facial Surgery	2022
Incobotulinum toxin Injection for Temporomandibular Joint Disorder	Patel, A A	Annals of Otolaryngology & Laryngology	2017
Botulinum Injection for the Management of Myofascial Pain in the Masticatory Muscles. A Prospective Outcome Study	Sidebottom, A J	British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery	2013
Botulinum Toxin in the Management of Temporomandibular Disorders: A Systematic Review	Thambar, S	British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery	2020
Type A Botulinum Toxin in the Treatment of Chronic Facial Pain Associated With Masticatory Hyperactivity	Von Lindern, JJ	Journal of Oral and Maxillofacial Surgery	2003
Does The Use of Botulinum Toxin Reduce the Intensity of Myofascial Pain in Adult Patients? A Systematic Review and Meta-Analysis	Wambier, LM	Dentistry and Oral Epidemiology	2021
Placa Oclusal Versus Toxina Botulínica Para Controle da Dor na Disfunção Temporomandibular: Uma Revisão Sistemática	Weymar, L M	http://guaiaca.ufpel.edu.br:8080	2021

Fonte: Autoria própria.

Os artigos foram analisados para identificação dos seguintes elementos: autor, periódico, ano de publicação, país, desfechos avaliados, intervenção realizada, grupo comparador, tempo de seguimento, resultados referentes à redução da dor, aumento de abertura da boca, melhora da qualidade de vida, dose de toxina botulínica utilizada, locais de aplicação, eventos adversos e lacunas existentes.

Os estudos apresentaram diferenças significativas de sistematização, fato que explica a fragilidade da maioria das revisões selecionadas. Os trabalhos selecionados foram publicados a partir do ano 2002, sendo 63% deles divulgados nos últimos cinco anos.

Os locais de origem dos periódicos foram diversificados, com publicações Americanas, Canadenses, de diversos países Europeus, com destaque para o Reino Unido e seis publicações originárias do Brasil. Países asiáticos publicaram nove produções.

Todos os estudos tiveram como intervenção o uso da Toxina Botulínica A, em sua maioria com o Botox A[®], uma pesquisa utilizou Xeomim[®] (Patel *et al.*, 2017) e outra teve como intervenção o Dysport[®] (Guarda-Nardini *et al.*, 2012).

Diversos desfechos foram avaliados, com predomínio de avaliação de dor em local de ATM e cefaleia, avaliada majoritariamente por Escala Visual Analógica informada pelos pacientes. A abertura da boca foi o segundo desfecho mais mensurado, avaliado em 60% dos estudos. Estimativa de melhora de qualidade de vida foi analisada no estudo de Kutük em 2019 por avaliação de recuperação funcional dos movimentos da mandíbula (Kutük *et al.*, 2019). Outro estudo citou como forma de avaliação da qualidade de vida a utilização de escala visual para o paciente marcar a percepção de impacto da doença em seu dia a dia, a qual foi considerada pelo próprio autor uma forma simples de julgamento visto que não utilizou questionários específicos para avaliação de bem estar (Farrier *et al.*, 2020). O terceiro artigo que explorou melhora de qualidade de vida, utilizou questionários específicos para cefaleia, com indicadores demográficos, aferições de frequência de sintomas, investigação de necessidade de terapia farmacológica diária e média cumulativa de horas com dor (Kocaman *et al.*, 2018).

De forma minoritária, outros desfechos foram avaliados entre os anos de 2017 e 2020. Na Índia, em 2017, o grupo de Jadhao avaliou em dois serviços de cirurgia maxilofacial, 24 pacientes com bruxismo tratados com Botox A[®] (Jadhao *et al.*, 2017). No ano de 2019 na Turquia, Kütük, do departamento de otorrinolaringologia, comparou a força da mandíbula durante a mordida e sinais de crepitação articular em grupos tratados com toxina botulínica A e agulhamento seco (Kütük *et al.*, 2019). A hipertrofia muscular do masseter foi avaliada em 2020 por Farrier, no Reino Unido, com um estudo piloto em 10 pacientes submetidos a injeções com a toxina botulínica A (Farrier *et al.*, 2020). Não foram encontrados outros estudos com os mesmos desfechos avaliados.

Os artigos apresentaram grande variação quanto à escolha dos grupos comparadores. Foram identificados nos grupos de comparação medidas não invasivas como fisioterapia, especialmente com liberação miofascial, placas oclusais, repouso, injeções com salina, agulhamento seco, laser de baixa potência e anestésicos locais como lidocaína, bupivacaína e prilocaína. Um terço dos artigos não apresentou grupo controle e seus autores mensuraram no mesmo grupo os efeitos antes e após a intervenção com toxina botulínica A (Freund *et al.*, 2002; Sidebotton *et al.*, 2013; Baker, 2017; Kocaman, *et al.*, 2018; Khan, 2018; Daily *et al.*, 2021; Farrier *et al.*, 2020; Al- Hussain *et al.*, 2021; Alshalah *et al.*, 2021; Oksanen *et al.*, 2022).

A avaliação parcial, como estudo piloto, permitiu observar os desfechos mais avaliados, confirmando os artigos dentro do escopo da pesquisa. O trabalho seguiu para a segunda etapa com a extração dos dados para mapeamento da literatura.

4. Discussão

O tema proposto apresenta-se relativamente novo, visto que as aplicações do uso da toxina botulínica A vem crescendo nas áreas de odontologia e da medicina. Há carência de protocolos e convenções em cada área ainda não estão firmadas quanto às indicações, locais de aplicação, dose e custo benefício.

Durante a extração dos dados foram identificadas as principais características de cada estudo, permitindo a ampliação do conhecimento que está caminhando rumo à consolidação e do que subsiste como incógnita factual.

O tempo de seguimento dos estudos foi amplamente variado, com pesquisas executadas no tempo mínimo de 28 dias até abordagens estendidas a um prazo de 11 anos. Quase 70% dos autores executaram a análise com tempo máximo de seis meses e não seguiram com seus estudos em longo prazo para avaliação de múltiplas administrações de Botox-A[®]. Oksanen *et al.*, em 2022, apresentaram estudo com seguimento estendido retrospectivo, onde tiveram acesso ao histórico de pacientes com até 11 anos de terapia periódica com a neurotoxina (Oksanen *et al.*, 2022). Os autores Wambier *et al.*, La Fleur e Baker não relataram o tempo de seguimento (Wambier *et al.*, 2021; La Fleur & Adams, 2020; Baker & Nolan, 2017). Outra amplitude detectada foi o número de pacientes tratados, com variação de 10 até 220 indivíduos por estudo. A predominância foi de análises realizadas como estudos piloto, com suas sequências ainda não apresentadas e número de pacientes insuficiente para considerar os resultados como impactantes.

O principal desfecho avaliado foi a repercussão do uso da toxina na redução da dor em ATM ou da frequência mensal de cefaleia. Este ponto foi pesquisado por todos os autores e poderia haver expectativa de proximidade de um consenso neste tópico visto que 86 % dos títulos afirmam melhora da dor, sendo deste percentual 80% com significância estatística.

Em 2017 foram apresentados resultados com redução de dor localizada em 38% dos casos e da dor referida em 66% ao final de quatro meses (Abboud *et al.*, 2017). Dois anos depois, ao comparar a toxina botulínica com injeções de anestésicos locais, um artigo apresentou melhora da dor nos dois grupos com maior eficácia no braço de múltiplas injeções de anestésicos locais (Ahmed *et al.*, 2019). Em 2021 a revisão sistemática realizada na Arábia Saudita entendeu a existência de controvérsias com estudos que evidenciaram melhora da dor em curto prazo, estudos com ausência de alívio da dor e um estudo ainda informando piora da dor com o uso da toxina botulínica (Al- Hussain *et al.*, 2021). Um ano antes outra equipe saudita registrou

resultados semelhantes aos de Al Hussain (Almutairi *et al.*, 2020). A equipe Iraquiana do *Al Kaffel Hospital* apresentou bons resultados no tratamento da cefaleia relacionada à DTM, reduzindo pela metade a frequência de dor mensal no acompanhamento de um ano (Alshalah *et al.*, 2021). Um estudo canadense com recrutamento de 60 pacientes da iniciativa privada avaliou o desfecho de melhora da cefaleia num intervalo de tempo mais curto de três meses, comparando o mesmo grupo antes e depois da administração do Botox A[®]. Apesar do relato de melhora da dor, as fragilidades da pesquisa que não foi controlada nem cega e não teve registro de avaliação estatística, além do curto período de seguimento, dificultam a generalização dos dados para a prática clínica (Freund *et al.*, 2002). A escala visual analógica foi o principal instrumento de medida escolhido para registro de dor na maioria dos estudos, sendo estimada pelo paciente. No entanto, a Divisão de Cirurgia Oral e Maxilofacial do Centro Médico de Montefiore em New York aplicou, de forma pareada, a escala em pacientes e o sistema de escores *Physician Global Assessment*, instrumento de uso da equipe clínica, resultando no reconhecimento da redução do número de pontos dolorosos na musculatura temporal e masseter em 19 pacientes (Baker *et al.*, 2017).

A comparação de Botox A[®] com laser de baixa potência foi tema do artigo que acompanhou 25 portadores de DTM assistidos pela Universidade de Passo Fundo em um período de 30 dias, concluindo pela melhora dos sintomas nos dois braços da pesquisa, sem diferença estatística entre os mesmos (De Carli *et al.*, 2016).

Avaliação de melhora da dor associada à hipertrofia do masseter foi tema de pesquisa da Universidade de Bristol, no Reino Unido onde foram acompanhados 48 pacientes por um curto período de tempo de um mês e meio. Injeção de toxina botulínica A foi administrada em dose única e procedida a comparação de dor em associação à hipertrofia da musculatura massetéica. Ao final deste estudo piloto não houve mudanças em relação ao volume do músculo embora tenha sido registrado por escala visual analógica a melhora da dor ao final da sexta semana, com significância estatística (Farrier *et al.*, 2020).

A comparação da neurotoxina com manipulação miofascial foi realizada pelo Departamento de Cirurgia Maxilofacial da Universidade de Padova na Itália. Foram recrutados 30 indivíduos com diagnóstico de DTM, com 75% da amostra composta por mulheres, com randomização em dois grupos. O grupo A recebeu as injeções de Botox A[®] no início do seguimento e o grupo B foi submetido a sessões de liberação miofascial de duas a quatro vezes por semana durante um período de três meses. Houve alívio da dor percebida em ambos os grupos, com melhora ligeiramente maior no braço da fisioterapia, sem significância estatística (Guarda - Nardini *et al.*, 2012).

O agulhamento seco foi confrontado com a terapia da toxina pelo departamento de Otorrinolaringologia da *University of Health Sciences*, na Turquia. O estudo prospectivo randomizou 40 pacientes dividindo-os em dois grupos equivalentes para comparar as duas técnicas ao final de um mês e meio. Como resultado houve melhora da dor nos dois grupos, com melhor eficácia no grupo 2 que foi submetido ao agulhamento (Kütük *et al.*, 2019).

Em 2020, no Canadá, foi publicada uma revisão de eficácia e custo efetividade comparando Botox A[®] com terapias não invasivas incluindo fisioterapia, injeções de salina e placas oclusais. Quatro estudos secundários foram analisados resultando na ausência de evidências de melhor eficácia da toxina botulínica na melhora da dor comparada às terapias supracitadas (La Fleur, Adams, 2020).

Uma revisão, divulgada em 2019 pela Universidade Metropolitana de Santos, investigou a toxina usando como comparação placebo com injeções de salina, nenhuma intervenção e fisioterapia. Foram selecionados 10 ensaios com número de pacientes variando de 15 a 90 por estudo e obtidos os seguintes resultados: houve redução da dor em relação ao placebo com um mês de tratamento no grupo do botox, no entanto, não foi registrado melhora quando o mesmo grupo foi reavaliado no terceiro e sexto mês. Redução mais significativa da dor ocorreu no grupo de fisioterapia com liberação miofascial em relação ao grupo do Botox A[®] com três meses. Não houve diferença significativa na comparação com laser de baixa frequência (Machado *et al.*, 2019).

A abertura da boca foi o segundo ponto mais investigado no tratamento de DTM com toxina botulínica. Foram recuperados 18 artigos dentre os quais 12 estudos primários e seis revisões. Naqueles, a avaliação da medida da distância interincisal em milímetros por meio de paquímetro digital foi a técnica padronizada, com registro de abertura sem dor, abertura máxima não assistida e assistida e movimentos laterais direito e esquerdo. As pesquisas apresentam inconstâncias nos resultados, mesmo considerando método igual de aferição. Um argumento talvez relacionado seja a não padronização das técnicas de aplicação e da dose da toxina.

Num conjunto de 18 avaliações, quatro apresentaram resultados de melhora da distância interincisal com relevância estatística. Uma série de casos americana acompanhou 19 pacientes recrutados entre os anos de 2012 e 2015, com acompanhamento por 12 meses e finalizado com a evidência de aumento da abertura máxima da boca sem dor com significância estatística. O mesmo grupo registrou que não houve incremento da abertura voluntária máxima (Baker, 2017). Três ensaios clínicos com a mesma linha de investigação, no Iraque, Brasil e Espanha, apresentaram resultados semelhantes com aumento das medidas em milímetros. No Iraque 28 pacientes foram estratificados por idade e a melhora com maior relevância foi registrada na faixa etária mais jovem de 16 a 22 anos (Daily *et al.*, 2021). O grupo brasileiro seguiu por seis meses 80 indivíduos portadores de DTM e encontrou melhora da abertura da boca na avaliação de final do sexto mês no grupo do Botox A[®] em relação ao grupo controle com salina (De La Torre *et al.*, 2022). O grupo espanhol, com desenho de estudo semelhante e seguimento de 60 pacientes, diferindo na existência de dois grupos comparadores (salina e lidocaína), encontrou resultados semelhantes ao grupo brasileiro com melhora ao final do sexto mês no grupo da intervenção (Montes Carmona *et al.*, 2020). Cinco pesquisas demonstraram melhora da amplitude da boca, no entanto não apresentaram significância estatística. Um dos estudos não apresentou grupo comparador e os demais utilizaram fisioterapia com técnica de liberação miofascial na análise comparativa (Guarda Nardini *et al.*, 2012; Sidebotton *et al.*, 2013; Antonia *et al.*, 2013; Calis *et al.*, 2019; De La Hoz *et al.*, 2022).

Uma equipe de odontologia da Riyadh Elm University na Arábia Saudita realizou uma revisão sistemática que comportou cinco ensaios considerados de baixo risco de viés pela ferramenta Cochrane e investigou de forma secundária o efeito da toxina botulínica sobre abertura da boca. A exploração dos artigos registrou redução da amplitude da abertura da boca (Almutairi *et al.*, 2020).

Em duas revisões sistemáticas não houve evidências de melhora da medida da distância interincisal (Machado *et al.*, 2019; La Fleur; Adams, 2020). Três ensaios clínicos também publicaram resultados que demonstram não existir melhora da abertura da boca. De Carli utilizou como comparação laser de baixa frequência, sem melhora dos parâmetros em nenhum dos dois grupos (De Carli *et al.*, 2016). Agulhamento seco, comparado com Botox A[®], apresentou melhora da abertura da boca, no entanto o estudo foi restrito a apenas um mês de tratamento. Deste modo não é possível afirmar se os resultados com extensão para seis meses seriam semelhantes (Kütük *et al.*, 2019). Guarda - Nardini reavaliou sua população em 2014 com número menor de 20 participantes, mas com período de seguimento maior de seis meses e apresentando outro grupo comparador que foi submetido a injeções de salina, desta vez não demonstrou melhora na abertura em nenhum dos grupos (Guarda - Nardini *et al.*, 2012).

Três revisões sistemáticas apresentaram resultados conflitantes em relação a este tópico, sendo a heterogeneidade dos estudos e ausência de padronização dos protocolos a principal hipótese para justificar as controvérsias (Thambar *et al.*, 2020; Al Hussain, *et al.*, 2021; Wambier *et al.*, 2021).

Quanto à melhoria na qualidade de vida houve várias citações ao longo dos títulos, no entanto a leitura identificou que os autores, em sua maioria, referiam-se à melhora da dor. Um estudo com curto seguimento comparou a recuperação funcional da mastigação após um mês e meio de intervenção com toxina botulínica ou agulhamento seco. A reabilitação foi relacionada à

melhor qualidade de vida e observada de forma estatisticamente significativa no braço que usou agulhamento (Kütük *et al.*, 2019).

A Universidade de Bristol, no Reino Unido fez uso da Escala Visual Analógica como instrumento de coleta de dados para relatar a qualidade de vida geral relacionada à dor ocasionada por hipertrofia massetéica. Com tempo de seguimento reduzido a um mês e meio este estudo piloto não observou mudança significativa no volume do músculo hipertrofiado, conseqüentemente não relatando melhora da percepção de qualidade de vida (Farrier *et al.*, 2020).

Uma pesquisa turca, da Faculdade de Medicina de Istambul apurou com diários de cefaléia, o número de dias por mês sem sintomas, a necessidade de uso de analgésicos e relaxantes musculares e a média de horas de dor, relacionando os dados à qualidade de vida. Com a utilização de dois ciclos de administração de toxina onabotulínica os pesquisadores reconheceram melhora dos parâmetros ao final do sexto mês, reconhecendo melhora clínica global no tratamento de cefaleia primária associada ou não à DTM (Kocaman, 2018).

Um dos tópicos mais críticos avaliados e que se apresenta como grande elemento de interesse foi a dose utilizada de toxina botulínica nos diversos protocolos. Ao final da análise foi observada uma ausência de padronização. De modo quase universal as injeções foram administradas nos músculos masseteres, temporais e pterigóideos. A variação dos locais de aplicação ocorreu em poucos estudos que investigaram tratamento da cefaleia e estenderam a administração à musculatura frontal, músculos da região cervical e ombros (Almutairi *et al.*, 2020; Alshalah *et al.*, 2021). A dose anunciada variou em Unidades e na sua forma de registro. Enquanto alguns autores informaram a dose total administrada, outros preferiram anunciar a dose/ músculo ou ainda dose/ ponto gatilho. A falta de metodização das doses é viés que interfere no julgamento dos resultados. Dentro de um mesmo estudo houve variação de doses entre os pacientes (Ahmed *et al.*, 2019).

As doses citadas nos arquivos que descrevem melhora significativa da dor foram assim relatadas: Abboud em 2017 utilizou para tratamento de DTM, de 30 a 180 U/ paciente; Alshalah em 2021 registrou tratamento de migrânea com dose de 155 a 195 U/ paciente; Baker em 2016 realizou tratamento com dose fixa de 90U / paciente obtendo redução do número de pontos dolorosos em musculatura mastigatória; em 2019 Calis e em 2021 Daily aplicaram 100 U fixas com melhora da dor ao longo de seis e três meses respectivamente; De La Torre em 2022, no Brasil, usou doses de 80U, 140 U e 200 U e comparou os resultados referindo melhora da dor sem diferenças nos três grupos. Dose mais elevada foi infundida por Guarda-Nardini em 2012, com 300 U injetadas em musculatura mastigatória, comparando com liberação miofascial, apresentou melhora da dor nos dois grupos, porém ligeiramente maior no grupo da fisioterapia. Dose de 42 U foi aplicada em masseter em pesquisa acompanhada por cinco meses e meio, na qual o autor Weymar, em 2021, descreve redução das tensões nas regiões de côndilos no grupo que recebeu a toxina comparando-se com placas oclusais.

Os efeitos adversos registrados foram todos considerados leves e tiveram resolução espontânea em curto período. Dos 30 artigos avaliados, 13 informaram efeitos adversos. Os efeitos mais freqüentes citados foram desconforto local, dor, rubor, cefaleia, sintomas gripais (Abboud *et al.*, 2017; Ahmed *et al.*, 2019; Almutairi *et al.*, 2020; Al-Hussain *et al.*, 2021). Queda da pálpebra está referida em estudo de 12 meses que utilizou dose variando de 155 a 190 U de toxina (Alshalah *et al.*, 2021). O ensaio clínico que pareou para comparação as doses de 80, 140 e 200 U registrou redução da massa óssea da mandíbula dose dependente e redução da espessura muscular com doses superiores a 140 U (De La Torre *et al.*, 2022). A toxina onabotulínica foi associada à elevação da sobrelanceia em 7% dos pacientes num acompanhamento de seis meses (Kocaman *et al.*, 2018). Paralisia momentânea do zigomático repercutindo em dificuldade para sorrir na primeira semana do tratamento ocorreu em alguns pacientes submetidos à dose de 50 a 300 U, sem registro de relação dose/ dependente (Sidebotton *et al.*, 2013; Thambar *et al.*, 2020). Nenhum evento adverso foi permanente.

Esta revisão de escopo foi um trabalho original, elaborado com estatística de busca abrangente e utilizou diferentes tipos metodológicos de estudos. Dentre os pontos fortes destaca-se a amplitude de visão mundial sobre o tema, com

identificação de diferentes formas de utilização da toxina ao redor do mundo. Permitiu conhecer a segurança do tratamento e os grupos que se beneficiaram da terapia. O predomínio de estudos pilotos com curto andamento e sem publicação de seguimento foi a principal limitação observada neste rastreio.

5. Conclusão

A toxina botulínica é um tema amplamente estudado no mundo, sendo o Brasil um dos países com mais publicações na área. A diagramação da literatura dentro deste tema não encontrou uniformidade nos desenhos dos estudos. Foram utilizados grupo comparadores variados com técnicas fisioterápicas, injeções de salina, medidas comportamentais e um terço dos estudos realizou comparações dentro do mesmo grupo antes e após administração da toxina botulínica.

Apesar de discrepâncias quanto ao desfecho da dor, a toxina apresenta-se como uma terapia de segunda linha que traz resultados favoráveis, especialmente associadas a terapias comportamentais. A falta de significância na análise estatística foi percebida de modo mais explícito na investigação de melhora da abertura da boca, com resultados que variaram de positivos a ausência e até piora da abertura interincisal. Poucos estudos avaliaram qualidade de vida e esta foi associada ao julgamento de melhora de dor, não apresentando instrumento próprio de avaliação, o que deixa mais uma lacuna nesta investigação.

A variação de doses, sua falta de estratificação para comparação dos resultados e as várias técnicas de aplicação abrem um capítulo à parte de apuração pela necessidade de se definir o melhor custo/ risco/ benefício para os pacientes. Doses variando de 30 a 300 U foram registradas com respostas individuais variáveis entre os pacientes. Os locais de aplicações mais registrados para tratamento de DTM foram musculatura de masseter, temporal e pterigóideo, com musculatura frontal e occipital sendo infiltrada na avaliação de cefaleias associadas. Efeitos adversos leves e temporários corroboram para recomendação, considerando risco e benefício, do uso da toxina como terapia de segunda linha segura.

No futuro os estudos necessitam ser realizados de maneira mais robusta e planejados com número maior de participantes por período estendido, com padronização das doses e locais de aplicação da toxina, de forma a permitir a extração de dados aplicáveis ao manejo clínico.

Referências

- Abboud, W. A. *et al.* (2017). Localized myofascial pain responds better than referring myofascial pain to botulinum toxin injections. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 46(11), 1417–23.
- Al-Hussain, A. *et al.* (2021). Effectiveness of Botulinum Toxin in Managing Temporomandibular Disorders: A Systematic Review. *J. Health Sci.* 7-15.
- Ahmed, S. *et al.* Effect of Local Anesthetic Versus Botulinum Toxin-A Injections for Myofascial Pain Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. (2019) *Clin J Pain.* 35(4), 353- 67.
- Almuatari, F.A. *et al.* (2020). The role of botox in the management of tmj disorders – a systematic review. *Ann. Dent. Special.*8(4), 1-9.
- Alshalah, M., Al Jawad, A. J. & Al Jawad, H. J. (2021). Effect of Botox (Botulinum Toxin) on Pain Management for Patient Suffering from Temporomandibular Joint Disorder & Migraine. *Annals of RSCB.* 2811-5.
- Antonia, M. D. *et al.* (2013). Jaw muscles myofascial pain and botulinum toxin. *Rev. Dor.* 14(1), 52-7.
- Baker, J. S., Nolan, P. J. (2017). Effectiveness of botulinum toxin type A for the treatment of chronic masticatory myofascial pain: A case series. *J Am Dent Assoc.* 148 (1), 33-9.
- Calis, A. S., Colakoglu, Z. & Gunbay, S. (2019). The use of Botulinum Toxin-A in the treatment of muscular temporomandibular joints disorders. *J Stomatol Oral Maxillo Fac Surg.* 120(4), 322-5.
- Cordeiro, L. & Soares, C.B. (2019). Revisão de escopo: potencialidades para a síntese de metodologias utilizadas em pesquisa primária qualitativa. *Bis.* 20(2), 37-43. Recuperado em 02 de março de 2024 de <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/10/1021863/bis-v20n2-sintese-de-evidencias-qualitativas-37-43.pdf>.
- Cruz, D. *et al.* (2022). Genetic overlap between temporomandibular disorders and primary headaches: A systematic review. *Jpn Dent Sci Rev.* 58, 69-88.
- Daily, Z. *et al.* (2021). Impact Age in Treatment Myofacial Pain with Temporomandibular Joint Disorders by Botox Injection. *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology.* 14, 514- 9.

- De-La-Hoz, J. L. *et al.* (2022). Efficacy of botulinum toxin type A in the management of masticatory myofascial pain: A retrospective clinical study. *J Am Dent Assoc.* 153(7), 683-91.
- De La Torre, C. *et al.* (2022). Efficacy of Botulinum Toxin Type-A I in the Improvement of Mandibular Motion and Muscle Sensibility in Myofascial Pain TMD Subjects: A Randomized Controlled Trial. *Toxins.* 14 (7), 441 – 50.
- De Carli, B. M. *et al.* (2016). The effect of laser and botulinum toxin in the treatment of myofascial pain and mouth opening: A randomized clinical trial. (2016). *J Photochem Photobiol B.* 159,120- 3.
- Dressler, D. (2015). Botulinum toxin drugs: brief history and Outlook. *J Neural Transm.* 123(3), 277- 9.
- Eliassen, M. *et al.* (2019). Self-exercise programmes and occlusal splints in the treatment of TMD-related myalgia-Evidence-based medicine? *J Oral Rehabil.* 46 (11),1088- 94.
- Farrier, J. N. *et al.* (2020). Can we justify the continued use of botulinum toxin A in the management of myofascial pain? *Br J Oral Maxillofac Surg.* 58(9), 1133- 8.
- Freund, B. J., & Schwartz, M. (2002). Relief of tension-type headache symptoms in subjects with temporomandibular disorders treated with botulinum toxin-A. *Headache.* 42(10), 1033- 7.
- Guarda-Nardini, L. *et al.* (2012). Myofascial pain of jaw muscles: comparison of short-term effectiveness of botulinum toxin injections and fascial manipulation technique. *Cranio.* 30 (2), 95-102.
- Graff-Radford, S. B., & Abbott, J. J. (2016). Temporomandibular Disorders and Headache. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 28 (3), 335- 49.
- Hägman-Henrikson, B. *et al.* (2017). Pharmacological treatment of orofacial pain – health technology assessment including a systematic review with network meta-analysis. *J Oral Rehabil.* 44 (10), 800-26.
- Headache Classification Committee Of The International Headache Society. (2018). The International Classification of Headache Disorders 3rd edition. *Cephalalgia*, 38, 1-211.
- Jadhao, Va *et al.* (2017). Efficacy of botulinum toxin in treating myofascial pain and occlusal force characteristics of masticatory muscles in bruxism. *Indian J Dent Res.* 28 (5), 493 – 7.
- Khan, M. (2018). *Short Term Effect of Botulinum Toxin A among Individuals with Headache Attributed to TMD: A Pilot Study.* Tese (Mestrado em odontologia) - Faculty of Graduate School, University at Buffalo, State University of New York.
- Kocaman, G. *et al.* Evaluation of Onabotulinumtoxin A Treatment in Patients with Concomitant Chronic Migraine and Temporomandibular Disorders. (2018). *Noro Psikiyatrs Ars.* 55 (4), 330-336.
- Kütük, S.G. *et al.* (2019). Comparison of the efficacies of dry needling and botox methods in the treatment of myofascial pain syndrome affecting the temporomandibular joint. *J Craniofac Surg.* 30 (5), 1556- 9.
- La Fleur, P., Adams, A. (2020). Botulinum Toxin for Temporomandibular Disorders: A review of clinical effectiveness, cost – effectiveness, and Guidelines. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. [HTTPS://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562946/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562946/)
- Machado, D. *et al.* (2019). Botulinum toxin type A for painful temporomandibular disorders: systematic review and meta-analysis. (2019). *J Pain.* 21 (3), 281- 93.
- Maixner, W. (2011). Orofacial pain prospective evaluation and risk assessment study - the OPPERA study. *J Pain.* 12 (11), 4- 11.
- Montes-Carmona, J. F., Gonzalez-Perez, L. M. & Infante-Cossio, P. (2020). Treatment of Localized and Referred Masticatory Myofascial Pain with Botulinum Toxin Injection. *Toxins.* 13 (1), 6- 19.
- Myers, C. D., White, B. A., & Heft, M. W. (2002). A review of complementary and alternative medicine use for treating chronic facial pain. *J Am Dent Assoc.* 133 (9),1189 – 96.
- Oksanen, E, *et al.* (2022). Temporomandibular Disorder Patients Benefit From Intramuscular Botulinum Toxin Type a Injections. *J Craniofac Surg.* 33 (1), 1159- 61.
- Olla, D. *et al.* (2020). Migraine Treatment. *Clin Plast Surg.* 47(2), 295-303.
- Patel, A.A., Lerner, M.Z. & Blitzer, A. (2017). Incobotulinum toxin A injection for temporomandibular joint disorder. *Ann Otol Rhinol Laringol.* 126 (4), 328- 33.
- Réus, J.C. *et al.* (2022). Association between primary headaches and temporomandibular disorders. A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Dental Association.* 153 (2), 120- 31.
- Sidebottom, A.J., Patel, A.A. & Amin, J. (2013). Botulinum injection for the management of myofascial pain in the masticatory muscles. A prospective outcome study. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 51 (3), 199-205.
- Slade, G.D. *et al.* (2011). Study methods, recruitment, sociodemographic findings, and demographic representativeness in the OPPERA study. *J Pain.* 12 (11),12-26.
- Slade, G.D. *et al.* (2016). Painful Temporomandibular Disorder: Decade of Discovery from OPPERA Studies. *J Dent Res.* 95 (10), 1084- 92.

Tchivileva, I.E. *et al.* (2021). Clinical, psychological, and sensory characteristics associated with headache attributed to temporomandibular disorder in people with chronic myogenous temporomandibular disorder and primary headaches. *Headache and Pain*. 1, 22-42.

Thambar, S., Kulkarni, S. & Nikolarakos, D. (2020). Botulinum toxin in the management of temporomandibular disorders: a systematic review. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 58(5), 508-19.

Valesan, L.F. *et al.* (2021). Prevalence of tempomandibular joint disorders: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig*. 25, 441-53.

Wambier, L. M. *et al.* (2021). Does the Use of Botulinum Toxin Reduce the Intensity of myofascial Pain in Adult Patients? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Dent Oral Epidemiol*.1(2), 1- 16.

Weymar, L.B. (2021). *Placa oclusal versus toxina botulínica para controle da dor na disfunção temporomandibular: uma revisão sistemática*. Tese. (Mestrado em odontologia) - Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil.