

Ricardo Alexandre Alves Jacinto

Toxina Botulínica no Tratamento da Dor Miofascial

UNIVERSIDADE FERNANDO PESSOA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

PORTO, 2019

Ricardo Alexandre Alves Jacinto

Toxina Botulínica no Tratamento da Dor Miofascial

UNIVERSIDADE FERNANDO PESSOA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

PORTO, 2019

Ricardo Alexandre Alves Jacinto

Toxina Botulínica no Tratamento da Dor Miofascial

UNIVERSIDADE FERNANDO PESSOA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

“Trabalho apresentado
À Universidade Fernando Pessoa
Como parte dos requisitos para obtenção
Do grau de Mestre em Medicina Dentária”

RESUMO

A dor miofascial nos músculos da mastigação é uma disfunção temporomandibular de origem muscular. Caracteriza-se pela presença de pontos gatilho e por mialgia, com dor além da região de palpção, mas que pode aparecer dentro dos limites do músculo ou manifestar-se como dor referida numa outra região orofacial.

A toxina botulínica é uma neurotoxina com ação neuromparalisante, utilizada a nível da cabeça e pescoço em situações de desordens temporomandibulares, distonias, espasmo hemifaciais, bruxismo, sialorreia, dor de cabeça e, também, em tratamentos cosméticos.

Esta revisão narrativa da literatura teve como objetivo fundamental avaliar a eficácia da aplicação da toxina botulínica no tratamento da dor miofascial orofacial.

A literatura disponível demonstra que a toxina botulínica é uma opção viável no tratamento da dor miofascial orofacial, mas que são necessários mais estudos - randomizados, duplamente cegos e controlados -, com grupos de estudo maiores para validar o efeito no tempo da terapêutica, bem como de múltiplas aplicações.

Palavras-Chave: Dor Miofascial; Ponto de Gatilho; Disfunções Temporomandibulares; Toxina Botulínica.

ABSTRACT

Myofascial pain of masticatory muscles is a temporomandibular dysfunction with muscular origin. It is characterized by the presence of trigger points and myalgia, with pain beyond the region of palpation, which can be located inside the borders of the muscle or referred in another orofacial region.

Botulinum toxin is a neurotoxin with neuroparalyzing action used in the head and neck region in cases of temporomandibular dysfunctions, dystonias, hemifacial spasms, bruxism, sialorrhea, headaches, and also in cosmetic treatments.

The aim of this narrative review was to evaluate the efficacy of the application of botulinum toxin in the treatment of orofacial myofascial pain.

The literature available shows that botulinum toxin is a viable option for treatment of myofascial pain, although there is still the need for more studies, randomized, double blinded, controlled and with larger study groups, in order to validate the future effects of the therapy, as well as multiple applications.

Key Words: Myofascial Pain; Trigger Points; Temporomandibular Dysfunctions; Botulinum Toxin.

DEDICATÓRIA

Aos meus pais e avós paternos, pois tudo isto é fruto do esforço, sacrifício e trabalho deles, que toda a vida fizeram por me garantir a melhor educação possível e me transmitirem os valores que hoje me regem. A eles, que dedicaram grande parte da sua vida para fazerem de mim uma pessoa melhor, não só para mim próprio, mas também para os outros. Por me levarem a compreender que a base de uma pessoa é a família e que, graças à minha, posso lutar pelo meu futuro. Sem eles esta aventura não tinha sido possível. A eles, o meu obrigado, por tudo.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais e avós paternos que tornaram tudo isto possível. Que saborearam o meu percurso tanto ou mais que eu. Por todo o apoio, por todo o carinho, por todo o amor que me deram e sempre darão. Obrigado por lutarem por mim e me colocarem à frente de muita coisa. Obrigado, em especial, por investirem grande parte das suas vidas na minha e fazerem de mim quem sou hoje.

À minha irmã que, mesmo sem ela saber, foi motivo para eu lutar e ser exemplo para alguém.

À minha família por todo o apoio e incentivo e, por cada um à sua maneira, ajudarem a fazer de mim quem sou.

À minha namorada, Inês Ferreira, que, nos últimos anos deste percurso, foi o meu porto seguro. Foi quem me acompanhou em todos os momentos, quer nas alegrias quer nas frustrações, quem mais me ouviu, quem mais me aconselhou quando precisei. Graças a ela, os melhores momentos conseguiram ser ainda mais especiais, enquanto os piores se tornavam apenas pequenos obstáculos.

À minha binómia, Catarina Rodrigues, que ao longo deste percurso foi bem mais que um braço direito. Uma amiga e companheira que, desde o primeiro dia até ao último, apesar de alguns altos e baixos, foi fundamental para concluir este percurso da melhor maneira. Por ter estado ao meu lado e por termos feito uma parceria imbatível.

Aos meus amigos, em especial, a Rita Moreira, Paula Correia, Inês Neves, Ana Rosa Castro, Beatriz Cunha, Adriana Salgueiro, Eva Aguiar, Sara Braz Moreira, Sara Leite, Sílvia Lopes, Miguel Magalhães e Marcelo Sá que, cada um à sua maneira, marcaram este meu percurso e fizeram dele uma experiência inesquecível.

À minha orientadora, Professora Cláudia Barbosa, pelo exemplo de excelente profissional, pela experiência transmitida ao longo deste percurso e por toda a ajuda, disponibilidade, paciência e críticas que me permitiram realizar este trabalho.

A todas as outras pessoas que marcaram o meu percurso, em particular, a Dra. Sandra Borges e o Dr. Álvaro Quintas, bem como, as Professoras Sílvia Alegria e Natércia Martins.

ÍNDICE GERAL

ÍNDICE DE ANEXOS	x
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	xi
I. INTRODUÇÃO	1
1.1. Materiais e Métodos	1
II. DESENVOLVIMENTO	2
2.1. Dor Miofascial	2
2.1.1. Sinais e sintomas de Dor Miofascial	3
2.1.2. Métodos de diagnóstico de dor miofascial	3
2.1.3. Tratamentos utilizados na Dor Miofascial	4
2.2. Toxina Botulínica	5
2.2.1. Mecanismo de atuação da Toxina Botulínica	5
2.2.2. Indicações clínicas da Toxina Botulínica	6
2.2.3. Contra-indicações, precauções e efeitos secundários na aplicação de Toxina Botulínica	6
2.2.4. Aplicação e dosagem da Toxina Botulínica	7
III. DISCUSSÃO	8
IV. CONCLUSÃO	15
V. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	16
VI. ANEXOS	18

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO 1 - Tabela 1: Estudos com utilização de Toxina Botulinica no tratamento da Dor Miofascial	18
ANEXO 2 - Tabela 2: Estudos com comparação entre Toxina Botulinica e Tratamentos Conservadores no tratamento da Dor Miofascial.....	20
ANEXO 3 - Tabela 3: Estudos com comparação entre Toxina Botulinica e Laser no tratamento da Dor Miofascial.....	21
ANEXO 4 - Tabela 4: Estudos com comparação entre Toxina Botulinica e Manipulação Fascial no tratamento da Dor Miofascial.....	22
ANEXO 5 - Tabela 5: Estudos com comparação entre Toxina Botulinica e Agulhamento a Seco no tratamento da Dor Miofascial.....	22

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATM – Articulação Temporomandibular

DTM – Disfunção temporomandibular

DTMs – Disfunções temporomandibulares

TxB – Toxina botulínica

DM – Dor Miofascial

PG – Ponto de Gatilho

PGs – Pontos de Gatilho

U - Unidades

I. INTRODUÇÃO

Entre os diagnósticos de Disfunção Temporomandibular (DTM), cerca de 42% são de Dor Miofascial (DM), revelando esta maior prevalência no sexo feminino (Machado *et al.* 2018). Esta disfunção é considerada como a maior causa (54.6%) de dor crónica na região da cabeça e pescoço (Fricton, 2016).

O tratamento da DM passa por recuperar a capacidade funcional aliviando a dor, através do controlo dos Pontos de Gatilho (PGs). Para tal, várias técnicas de tratamento, desde as mais conservadoras às mais invasivas, têm sido exploradas e avaliadas para o controlo da DM, especialmente em pacientes crónicos (Weller *et al.*, 2018).

Dada a sua capacidade de reduzir a atividade muscular e efeitos de alívio da dor, a Toxina Botulínica (TxB), tem ganho popularidade como uma potencial terapia no tratamento das DTMs, onde se inclui a DM orofacial (Chaurand *et al.*, 2016).

Assim, esta revisão narrativa tem como principal objetivo avaliar a eficácia da TxB no tratamento da DM orofacial.

1.1. Materiais e Métodos

Para a elaboração desta revisão narrativa foi realizada uma pesquisa bibliográfica através da consulta de livros, requisitados na biblioteca da Universidade Fernando Pessoa, e a partir das bases de dados *Pubmed/Medline*, *ScienceDirect*, através do acesso da mesma biblioteca, e com data de publicação entre 01/01/2008 até 31/05/2019. A pesquisa foi realizada com base nas seguintes palavras-chave: “myofascial pain”, “botulinum toxin”, “temporomandibular dysfunctions”, “trigger points”, “treatment” e nas diferentes conjugações entre estas.

Foram selecionados 60 artigos para leitura integral e 3 livros com base na pesquisa, tendo como critérios de exclusão aqueles que, no resumo, não se relacionavam com o objetivo do trabalho, não redigidos em inglês ou português e não realizados em humanos. Foram incluídos estudos clínicos, revisões sistemáticas e meta-análises. Dos resultados da pesquisa, foram utilizados 25 artigos, aos quais se incluíram mais 6 artigos através de referências cruzadas,

que se revelaram importantes para a elaboração deste trabalho. Desta forma, foram utilizados, no total, 31 artigos e 2 livros na presente revisão.

II. DESENVOLVIMENTO

2.1. Dor Miofascial

Segundo o *Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD)*, a Dor Miofascial (DM), em Medicina Dentária, é descrita como sendo uma mialgia cuja dor alcança regiões afastadas do local de palpação, mas sem ultrapassar os limites do músculo. Contudo, descreve também a existência da DM com dor referida, na qual a dor ultrapassa os limites do músculo onde é feito o exame de palpação (Schiffman *et al.*, 2014).

Estima-se que 42% dos diagnósticos de Disfunção Temporomandibular (DTM) correspondam a DM, com maior prevalência no sexo feminino (Machado *et al.*, 2018). Por outro lado, as condições que caracterizam a DM são também consideradas como as que mais comumente causam dor, sendo responsáveis por 54.6% das dores crônicas na região da cabeça e pescoço (Fricton, 2016).

O fator causal da DM é, no entanto, incerto, uma vez que vários fatores etiológicos parecem estar na origem da DM. Entre estes fatores encontram-se condições como: 1) a sensibilidade dolorosa muscular local prolongada, 2) dor profunda constante, 3) aumento do stress emocional, 4) distúrbios do sono, 5) fatores locais, 6) fatores sistêmicos e 7) mecanismos idiopáticos dos pontos de gatilho (Okeson, 2008).

O mecanismo fisiopatológico subjacente à DM ainda é desconhecido, no entanto, existem duas teorias fundamentais: uma que se baseia em alterações nociceptivas periféricas por mecanismos locais (postura, traumatismos, alterações musculares locais) e outra, por sensibilização central, que provoca alterações eferentes como resposta à dor (Fricton, 2016). Ao nível muscular, o que se verifica é que o aumento de acetilcolina origina nódulos de contração que levam à vasoconstrição e isquemia do segmento muscular, seguindo-se, em resposta, a libertação de substâncias pró-inflamatórias e vasoativas, que poderão ativar maior libertação de acetilcolina.

Outra explicação local baseia-se na regulação muscular através dos mecanorreceptores e nociceptores presentes nas fáscias. As alterações de conformação no ácido hialurônico presente ao nível fascial, em vez de servir de lubrificante e reservatório para eletrólitos e nutrientes, leva à adesão e conseqüente estimulação dos receptores de estiramento muscular, originando, dessa forma, DM (Weller *et al.*, 2018).

2.1.1. Sinais e sintomas de Dor Miofascial

A DM caracteriza-se, essencialmente, pela presença de pontos de gatilho (PGs) - bandas de fibras musculares hipercontraídas, tensas à palpação-, num músculo encurtado ou enfraquecido. A palpação de um PG produz uma reação de contração muscular no músculo afetado, que origina um reflexo involuntário do paciente em resposta à dor (Weller *et al.*, 2018). Os PGs podem desenvolver-se em qualquer músculo-esquelético, no entanto, a nível da cabeça e pescoço, são mais comuns no esternocleidomastóideo, temporal anterior, inserções occipitais e masseter (Do *et al.*, 2018; Machado *et al.*, 2018).

Os músculos onde se confirma a presença PG, além da rigidez e falta de elasticidade, revelam, também, uma atividade elétrica elevada atípica, bem como alterações morfológicas, como o aumento de densidade do tecido e presença de nódulos. Por vezes, a pele no local dos PGs pode, de igual modo, encontrar-se mais quente (Fricton, 2016).

A DM faz-se acompanhar por sintomas como a fadiga muscular e diminuição de mobilidade articular, além de dores de cabeça (Machado *et al.*, 2018).

Contudo, Kim *et al.* (2018) caracterizaram a DM como sendo de difícil tratamento, uma vez que, tanto os padrões de dor (entorpecido, formigueiro, agudo, ou latejante) como a duração (intermitente ou persistente), variam de paciente para paciente.

2.1.2. Métodos de diagnóstico de dor miofascial

O diagnóstico da DM baseia-se na história clínica e é confirmado através da palpação e localização dos PGs, com a produção de dor referida ou dor para além do ponto de palpação. No entanto, novos métodos de diagnóstico vêm a ser usados, nos quais se destacam a elastografia por ressonância magnética e a ecografia (Sidebottom *et al.*, 2013; Fricton, 2016).

A termografia tem-se mostrado promissora no diagnóstico e controlo no tempo da evolução da DM visto que, por esta técnica, tem-se registado uma temperatura mais alta na área de PGs, cercada por uma área mais fria, provavelmente causada por um défice de fluxo sanguíneo em torno desses pontos (Cojocarú *et al.*, 2015).

2.1.3. Tratamentos utilizados na Dor Miofascial

A primeira escolha de tratamento não farmacológico da DM baseia-se na massagem profunda, principalmente na área dos PGs. Esta massagem visa melhorar a corrente sanguínea e aumentar a drenagem linfática na área, ao mesmo tempo que se estimula a libertação de endorfinas que, no seu conjunto, ajudam na recuperação do paciente (Weller *et al.*, 2018). Aplicações de calor húmido ou gelo têm, também, sido usadas como alternativas não invasivas (Fricton, 2016).

Por outro lado, várias técnicas minimamente invasivas, onde se incluem a estimulação nervosa elétrica transcutânea, a acupuntura, injeções locais de anestésico, corticosteroides ou solução salina, têm sido outras das terapias aplicadas no tratamento da DM (Fricton, 2016).

O tratamento farmacológico é, geralmente, a primeira linha de terapia em pacientes que não apresentaram resultados ou apresentam contra-indicações à realização de terapias físicas ou outras técnicas não invasivas (Weller *et al.*, 2018). Porém, apesar de, em alguns casos, medicações como analgésicos, relaxantes musculares, antidepressivos tricíclicos e anticonvulsivantes terem-se revelado eficazes, em muitos outros, são insuficientes para o tratamento da DM (Kim *et al.*, 2018; Weller *et al.*, 2018).

Outra opção terapêutica para o controlo da DM orofacial é a utilização de goteiras oclusais. Estas têm o objetivo de reduzir a DM e a disfunção, ao produzir uma posição ortopedicamente confortável para a mandíbula, bem como a redução da atividade parafuncional e das cargas produzidas pelos músculos da mastigação (Fricton, 2016). A associação das goteiras oclusais com aconselhamento, segundo Canales *et al.*, (2017), mostrou-se eficaz na redução da dor. No entanto, mais estudos são ainda necessários.

Várias técnicas físicas menos convencionais têm vindo a ser experimentadas no tratamento da

DM. O agulhamento a seco e a acupuntura, ambas baseadas na inserção de agulhas, respetivamente nas áreas sintomáticas ou à distância, ambas com o objetivo de promover o alívio da dor, têm sido obtido resultados bastante promissores no tratamento da DM (Tough *et al.*, 2009). Contudo, mais estudos têm de ser validados para a utilização mais universal destas técnicas (Vier *et al.*, 2019).

A aplicação local de laser nos PGs, pelos vários efeitos que produz, onde se incluem o efeito anti-inflamatório, analgésico e bioestimulante, também tem sido experimentada para o controlo da dor de pacientes com DM na região orofacial, com grande sucesso e baixos riscos (De Carli *et al.*, 2016; Vier *et al.* 2019).

Nas duas últimas décadas, tem-se introduzido o tratamento da DM com Toxina Botulínica tipo A (Kim *et al.*, 2018).

2.2. Toxina Botulínica

A Toxina Botulínica (TxB) é uma das neurotoxinas pertencentes a uma família de proteases bacterianas produzidas pela bactéria anaeróbica, gram-positiva, *Clostridium botulinum* (Sidebottom *et al.*, 2013; Mazzocchio e Caleo, 2015; Khalifeh *et al.*, 2016).

A literatura afirma a existência de sete tipos de TxB (A, B, C, D, E, F e G), tendo os tipos A e B aplicações clínicas em áreas distintas. A TxB tipo A é a mais utilizada do ponto de vista terapêutico, sob a forma de infiltração muscular (Schames *et al.*, 2009; Sunil Dutt *et al.*, 2015; Sipahi Calis *et al.*, 2019).

2.2.1. Mecanismo de atuação da Toxina Botulínica

O mecanismo de ação da TxB envolve quatro etapas distintas: (1) ligação específica de neurónios, (2) entrada na célula por endocitose mediada por vesículas, (3) translocação da atividade de metaloprotease para o citosol, e (4) clivagem de alvos intracelulares específicos (Mazzocchio e Caleo, 2015).

Quando aplicada, esta toxina liga-se aos terminais dos nervos colinérgicos pré-sinápticos onde é interiorizada por endocitose. Posteriormente, cliva proteínas necessárias para a exocitose de

acetilcolina e, sendo esta inibida, é provocada uma paralisia da estrutura inervada, o que leva ao relaxamento do músculo-alvo (Baker e Nolan, 2016). É também atribuída à TxB a capacidade de aumentar o fluxo sanguíneo e alívio da dor no local da injeção, ao inibir a libertação de neurotransmissores que originam a dor (tal como o glutamato e a calcitonina) (Sidebottom *et al.*, 2013; Sunil Dutt *et al.*, 2015; Baker e Nolan, 2016).

O efeito da TxB é limitado no tempo, sendo que, após dois a quatro meses, ocorre o processo regenerativo ao nível das fendas sináticas. Os efeitos terapêuticos da injeção começam a ser sentidos dois a três dias após a intervenção, devendo ser avaliados ao final de duas a três semanas (Sipahi Calis *et al.*, 2019). Após quatro a seis meses surgem novos axónios, que levam à diminuição do efeito da TxB (Baker e Nolan, 2016).

2.2.2. Indicações clínicas da Toxina Botulínica

A nível da cabeça e pescoço, a TxB tem sido usada no tratamento coadjuvante de dores nesta região e revelou eficácia no tratamento do blefarospasmo, estrabismo, espasmo hemifacial, torcicolo espasmódico e distonia oromandibular. Contudo, nos últimos anos, surgiram registos que descrevem, também, a utilização da TxB no tratamento do bruxismo do sono, aperto dentário de vigília, hipertrofia massetéica, deslocamento recorrente da articulação temporomandibular (ATM), dor miofascial orofacial crónica e dor de cabeça crónica (Venancio *et al.*, 2009; Sunil Dutt *et al.*, 2015; Sipahi Calis *et al.*, 2019).

2.2.3. Contra-indicações, precauções e efeitos secundários na aplicação de Toxina Botulínica

Atualmente, a única contra-indicação conhecida da TxB é o caso de hipersensibilidade a esta neurotoxina. Contudo, outras situações exigem cautela, como pacientes com dificuldades respiratórias ou pacientes com alterações de transmissão neuromuscular (que podem apresentar sensibilidade aumentada à toxina). Dada a falta de evidência científica, a utilização da toxina deverá ser evitada em caso de gravidez (Índice Nacional Terapêutico, 2013; Infarmed, 2018).

No caso de sobredosagem de TxB, há evidência que esta pode provocar fraqueza, cansaço, dificuldades respiratórias, disfagia, transpiração e desconforto (Sipahi Calis, *et al.*, 2019).

Alguns efeitos secundários têm sido registados na injeção de TxB e que são comuns a qualquer tipo de injeção intramuscular, nomeadamente, dor, contusão e edema. Alguns pacientes desenvolvem dores de cabeça que podem persistir durante semanas, atrofia muscular (derivada de injeções múltiplas no mesmo local) ou até paralisia de áreas adjacentes ao local de injeção da TxB. Existem, igualmente, relatos de pacientes que desenvolveram anticorpos, comprometendo a eficácia da TxB (Laskin, 2018).

Se a TxB for administrada nos músculos do pescoço, é possível notar-se dificuldade na deglutição de determinados alimentos, diminuição de força no pescoço, boca seca, ou até mesmo alteração do tom de voz. Em raros casos, o paciente poderá sentir cansaço ou alguma dificuldade respiratória (Infarmed, 2018).

2.2.4. Aplicação e dosagem da Toxina Botulínica

A aplicação de TxB é tipicamente executada através de infiltrações intramusculares o mais próximas possível do local de origem da dor. O local a aplicar a infiltração é identificado pelas queixas do paciente, pelo exame clínico de palpação e mais, recentemente, com auxílio à técnica de ecografia, coadjuvada, ou não, por termografia (Cojocarú *et al.*, 2015; Kumbhare *et al.*, 2017).

São, geralmente, aplicadas doses que variam entre as 2.5 e as 5 Unidades (U) por infiltração em cada PG. A nível de músculos, são geralmente usadas doses de 10 a 25U por cada temporal, 25 a 50U por cada masseter e 7.5 a 10U por cada pterigoideu lateral (Mor, *et al.*, 2015). A repetição da aplicação da dose deverá ocorrer num intervalo igual ou superior a três meses a fim de prevenir o desenvolvimento de anticorpos (Venancio *et al.*, 2009).

III. DISCUSSÃO

A análise dos estudos encontrados na literatura foi feita tendo em especial atenção à aplicação da TxB como técnica de tratamento da DM orofacial, bem como, à sua comparação com outras técnicas de tratamento. Deste modo, os estudos encontrados foram separados em grupos, para posterior discussão e, se possível, comparação entre os estudos.

Assim, com a descoberta da TxB e com esta a ser experimentada em vários ramos da Medicina, surgiu a hipótese da TxB ser utilizada no controlo da DM orofacial dado aos efeitos terapêuticos que lhe vinham sendo atribuídos. Tendo como base esta hipótese, vão ser apresentados vários estudos (Guarda-Nardini *et al.*, 2008; Kurtoglu *et al.*, 2008; Ernberg *et al.*, 2011; Sidebottom *et al.*, 2013; Baker e Nolan, 2016; Abboud *et al.*, 2017; Villa *et al.*, 2018) que visaram comprovar a eficácia da TxB no tratamento da DM (Anexo 1).

Em 2008, Guarda-Nardini *et al.*, procuraram, através de um ensaio randomizado, duplamente cego, avaliar a eficácia da TxB em pacientes com DM associada a bruxismo. Um total de 20 pacientes (10 do sexo feminino e 10 do sexo masculino), foi dividido num grupo controlo (n=10), ao qual foi administrado placebo (soro fisiológico), e num grupo de estudo (n=10), no qual os pacientes receberam 3 infiltrações de TxB nos músculos Temporal (20U) e Masseter (30U), bilateralmente, para um tratamento com um total de 100U de TxB. Através de consultas de controlo de 1 semana, 1 e 6 meses após as intervenções, Guarda-Nardini *et al.* (2008) reconheceram melhorias nos sintomas de dor nos pacientes tratados com TxB e, apesar de em alguns pacientes a diferença para o placebo não ser significativa, concluíram que as evidências recolhidas suportavam a eficácia da TxB.

Também em 2008, num estudo prospetivo, igualmente randomizado e duplamente cego, Kurtoglu *et al.* comparou os resultados obtidos entre infiltrações de TxB num grupo de estudo constituído por 2 pacientes e injeções de placebo num grupo de controlo formado por 10 pacientes, num total de 12 pacientes (10 do sexo feminino e 2 do sexo masculino). Neste estudo, Kurtoglu *et al.* (2008), procuraram não só avaliar a eficácia da TxB no tratamento da DM (neste caso de pacientes com ou sem deslocamento do disco da ATM), como também a evolução do estado psicológico destes pacientes. Após um tratamento de 10 injeções com 10U de TxB cada, 3 em cada Masseter e 2 em cada Temporal, e um controlo 14 e 28 dias após as infiltrações, concluiu-se que, apesar da pequena amostra, os resultados mostravam melhorias

na sintomatologia de dor e do estado psicológico dos pacientes que sofreram intervenção com TxB, tornando esta viável no tratamento da DM em pacientes com ou sem deslocamento do disco da ATM.

Ernberg *et al.* (2011) num estudo randomizado, controlado, cruzado e duplamente cego realizado em 21 pacientes (19 mulheres e 2 homens) com dor miofascial facial persistente, pretenderam avaliar a eficácia da toxina botulínica no seu controlo. O parâmetro utilizado para avaliação da eficácia terapêutica foi a avaliação da dor em repouso e dor em palpação. Os autores realizaram consultas de controlo ao fim de 1 mês e 3 meses após a aplicação das infiltrações em três pontos pré-definidos em ambos os masséteres, com 50U de TxB em cada lado ou 1 ml de solução salina isotónica. Os mesmos pacientes repetiram o protocolo cruzado após 4 meses da primeira infiltração, de forma a garantir a não existência do efeito da TxB. O mesmo protocolo de controlo foi realizado após a segunda infiltração. Os autores concluíram que, apesar da redução da dor em repouso ser maior com a TxB, esta diferença não foi significativa, mas, em relação à dor à palpação, a solução salina ao fim de 3 meses mostrou-se significativamente melhor que a TxB. Este estudo chegou à conclusão que o uso clínico da TxB não foi relevante no tratamento da dor miofascial persistente, contudo, reconhecem que o tratamento apenas dos masseteres e um número pequeno de pacientes poderão ter limitado os resultados obtidos.

Num outro estudo prospetivo, realizado por Sidebottom *et al.* (2012), tentou-se avaliar a eficácia da TxB no controlo da DM nos músculos da mastigação. Tendo isto em vista, o estudo incluiu 62 paciente, 49 do sexo feminino e 13 do sexo masculino, que passaram por um tratamento que consistia em infiltrações de até 50U de TxB, num máximo de 3 infiltrações por músculo (Masseteres, Temporais e Pterigóides Mediais). Após um controlo de 6 semanas, os autores assumiram que a TxB não garantia o completo tratamento da dor, mas que contribuía para a melhoria dos sintomas. Apesar das diferentes variáveis presentes no estudo, apontaram a TxB como uma alternativa secundária a considerar no caso dos tratamentos conservadores falharem.

Baker e Nolan (2016) avaliaram, utilizando um protocolo de injeção e dosagem padrão, a redução da dor com TxB em 19 pacientes com DM, 15 do sexo feminino e 4 do sexo masculino. O tratamento consistiu na administração de 90U de TxB por paciente, 25U em cada Temporal e 20U em cada Masseter, com consultas de controlo após 6 semana, 4, 8 e 12

meses. Os autores concluíram que a TxB pode ser uma opção segura e eficaz no tratamento da DM, no entanto, questionaram a sua eficácia a longo prazo.

Outro estudo com o objetivo de comprovar a eficácia da TxB no controlo da DM foi o estudo realizado por Abboud *et al.* (2017), neste caso em pacientes com DM Referida ou DM Localizada. Um conjunto de 25 pacientes, 17 do sexo feminino e 8 do sexo masculino, entre os quais 13 com DM Localizada e 12 com DM Referida, receberam infiltrações de 10U de TxB por cada PG, num intervalo total de 30 a 180U por paciente. Não houve qualquer critério na seleção dos músculos, tendo-se apenas em conta as queixas do paciente e o exame clínico. Seguiram-se consultas de controlo ao fim de 1, 2 e 4 meses após as infiltrações de TxB. No final do controlo, comprovou-se que os pacientes com DM Localizada responderam melhor ao tratamento.

No seu estudo retrospectivo, Villa *et al.* (2018), avaliaram a qualidade de vida de 28 pacientes, 17 do sexo feminino e 11 do sexo masculino, após o tratamento da DM com TxB. Os pacientes foram sujeitos a um tratamento de 150U de TxB divididos em 50U para cada Masseter (divididos em 3 infiltrações) e 25U para cada Temporal (divididos em 2 infiltrações) e um controlo de 1 e 3 meses, momentos em que responderam a inquéritos sobre a sua resposta ao tratamento. No final, a TxB revelou-se uma opção viável no controlo da dor e na melhoria da qualidade de vida dos pacientes estudados.

Tendo em conta os estudos analisados, apenas os estudos de Guarda-Nardini *et al.* (2008), Kurtoglu *et al.* (2008) e Ernberg *et al.* (2011) se encontram nos moldes ideais no que toca à estrutura de um estudo, sendo estes randomizados, duplamente cegos e controlados e o último cruzado.

Relativamente às populações estudadas, dada a maior prevalência de DM no sexo feminino, entende-se que a grande maioria dos pacientes estudados seja deste sexo. Contudo, verifica-se que as populações estudadas são muito reduzidas, fator que poderá influenciar os resultados.

A globalidade dos estudos supra mencionados, permite verificar que não existe uma verdadeira consistência na escolha das doses, nem na escolha dos músculos a tratar. Ernberg *et al.* (2011) chegam mesmo a assumir que a reduzida escolha de músculos a tratar no seu estudo pode ter influenciado os resultados obtidos. Já os períodos de controlo, além de

variarem muito entre os estudos analisados, raramente excedem os 6 meses, com exceção do estudo de Baker e Nolan (2016), com um período de 12 meses de controlo, mas, ainda assim, um intervalo curto.

Em geral, os autores reconhecem as limitações nos seus estudos, principalmente as populações reduzidas, a não randomização, a não utilização de grupo controlo e a não realização de estudos duplamente cegos, sugerindo que os estudos futuros evitem estas limitações. Abboud *et al.* (2017) sugere, também, critérios de diagnóstico de DM mais universais.

No entanto, verifica-se que, nos 7 estudos supra citados, apesar das limitações, apenas um deles mencionou que a TxB não apresentou os resultados expectáveis.

Foram encontrados estudos que avaliaram a utilização de TxB versus tratamento conservadores. Nos tratamentos conservadores, encontram-se algumas das técnicas mais aplicadas no tratamento da DM. Características como a simplicidade e o baixo custo contribuem para que estes sejam de mais fácil acesso aos pacientes e, deste modo, mais utilizadas. Estas técnicas baseiam-se, geralmente, na estimulação repetitiva das áreas sintomáticas.

Tendo isto em consideração, Chaurand *et al.* (2017) compararam a eficácia entre TxB e os tratamentos conservadores mais comuns no controlo da DM. Neste estudo, durante um mês, um grupo de 11 pacientes do sexo feminino recebeu um tratamento à base de terapias conservadoras (onde se incluíam massagens, técnicas de relaxamento, dieta mole, aplicação de calor e, se necessário, medicação anti-inflamatória), seguido de um mês de tratamento com TxB. Ambos os tratamentos se focaram nos músculos Masseters e Temporais. Relativamente ao tratamento com TxB, cada paciente recebeu 6 infiltrações de 10U de TxB, 2 em cada Masseter e 1 em cada Temporal, de acordo com a localização dos PGs, para um total de 60U por paciente. Os resultados para cada terapia foram registados ao fim de um mês do tratamento conservador e um mês após as infiltrações de TxB, revelando que apesar de serem ambas eficazes e seguras no controlo da DM, a TxB apresentou melhores resultados no tratamento da DM, dentro das limitações do estudo realizado (Anexo 2).

No entanto, o estudo de Chaurand *et al.* (2017), além de não ser randomizado e duplamente cego, apresenta um grupo controlo atípico, uma vez que o grupo de estudo serve, previamente, de grupo de controlo, ou seja, o mesmo grupo de pacientes é submetido a ambos os tratamentos, um após o outro, o que pode originar um viés nos resultados.

Relativamente às principais variáveis nos estudos de TxB, este estudo opta por uma dose total de tratamento de 60U, valor bastante reduzido para a generalidade dos estudos, pelo par de músculos (masseter e temporal) mais comuns nos estudos de TxB e por um período de controlo muito reduzido.

Contudo, apesar de ambas as terapias se revelam eficazes e seguras no tratamento da DM, mais estudos, com maiores populações, randomizados, duplamente cegos e com grupos de controlo distintos dos grupos de estudo, são necessários para comprovar a eficácia da TxB no tratamento da DM, em comparação com tratamentos conservadores.

Em 2016, De Carli *et al.* compararam a utilização do laser com a utilização de TxB no controlo da DM e amplitude da abertura da boca em pacientes com DTMs. Neste caso, um grupo de 15 pacientes (13 do sexo feminino e 2 do sexo masculino) foram divididos num grupo (8 pacientes) tratado com Laser e o outro (7 pacientes) tratado com TxB. O grupo tratado com TxB recebeu duas sessões de infiltrações, sendo que na primeira sessão foram feitas 3 infiltrações de 30U cada, 2 delas no Masseter e 1 no Temporal e na segunda sessão foram feitas 3 infiltrações de 15U nos mesmos pontos da sessão anterior, seguindo-se um controlo de 30 dias. Ambas as terapias tiveram sucesso na redução da dor, contudo o Laser revelou resultados mais rapidamente e nenhuma mostrou resultados na melhoria da amplitude de abertura da boca (Anexo 3).

O estudo de De Carli *et al.* (2016), ainda que randomizado, fica aquém de ser um estudo ideal ao não ser duplamente cego e pela ausência de um grupo de controlo. Apresenta também grupos de estudo reduzidos e um período de controlo muito curto. Ainda assim, mostram que ambas as terapias obtêm resultados no alívio da dor, mas com o laser a revelar resultados mais rapidamente que a TxB. Mais estudos e mais completos são necessários para confirmar estes resultados.

Um estudo randomizado elaborado por Guarda-Nardini *et al.* em 2012, colocou lado a lado a TxB e a Manipulação Fascial no tratamento da DM, a curto prazo. Para este estudo, 30 pacientes, 22 do sexo feminino e 8 do sexo masculino, foram divididos em 2 grupos de 15. O Grupo A teve como terapia uma sessão única de infiltrações de TxB nos músculos Masseteres e Temporais, num total de 150U para cada lado da cabeça tratado, já o Grupo B passou por sessões múltiplas (2 a 4 sessões de 50 minutos, ao longo de 2 a 4 semanas) de Manipulação Fascial. Terminado um controlo de 3 meses, foi concluído que ambos os tratamentos eram eficazes, no entanto, a Manipulação Fascial apresentava melhores resultados no alívio da dor, enquanto que a TxB mostrou melhores resultados na mobilidade mandibular (Anexo 4).

No estudo de Guarda-Nardini *et al.* (2012) verifica-se que não é duplamente cego, fator que poderá ter alterado os resultados. Neste estudo, a população tratada é reduzida e a terapia com TxB é vaga, sendo que os autores não explicam os critérios usados na sua aplicação, apenas a dosagem total. Apresenta, também, um controlo reduzido. Neste caso, a manipulação fascial apresenta melhores resultados no alívio da dor apesar dos resultados positivos da TxB, contudo, mais estudos, duplamente cegos, com maiores amostras e critérios de dosagens melhor definidos, são necessários para confirmar os resultados obtidos.

Venancio *et al.* (2009) realizaram um estudo prospetivo que colocava dois grupos de tratamento, um com TxB com Lidocaína 0.25% perante um grupo de controlo tratado com Agulhamento Seco, na expectativa de verificar a eficácia da TxB e da Lidocaína 0.25% no alívio de dores locais e referidas na região da cabeça. Um total de 45 pacientes, 40 do sexo feminino e 5 do sexo masculino, foi avaliado neste estudo. O grupo tratado com TxB realizou 1 a 3 infiltrações de 25 ou 50 U em músculos não especificados, seguindo-se avaliações dos pacientes 10 minutos, 1, 4 e 12 semanas após as intervenções. Os investigadores reconheceram eficácia das duas terapias e concluíram que a escolha entre ambas deveria recair de acordo com as terapias previamente feitas pelo paciente e no custo dos tratamentos, principalmente, dado o elevado custo da TxB (Anexo 5).

Apesar da existência de um grupo controlo, o estudo não foi randomizado nem duplamente cego, o que pode alterar os resultados. Por outro lado, além de uma população reduzida, não houve um verdadeiro critério quer na escolha de músculos a tratar, quer nas doses utilizadas. O período de controlo foi, também, reduzido. Ainda assim, retira-se que a TxB revelou resultados positivos no alívio de dores mas que, dado o seu elevado custo, deverá ser

reservada para casos em que nenhum outro tratamento surtiu efeito. Para melhores conclusões seriam necessários estudos mais completos e com critérios de escolha de doses e músculos bem definidos. Um período de controlo longo também seria importante.

IV. CONCLUSÃO

Apesar de vários anos com a TxB a ser experimentada na área da saúde, a sua utilização na área da Medicina Dentária, em particular, no tratamento da DM, ainda se encontra a dar os primeiros passos. Portanto, é compreensível que a quantidade de estudos que procuram avaliar a sua eficácia seja reduzida.

A grande maioria dos estudos recolhidos e analisados para a elaboração deste trabalho mostra que a TxB revelou resultados positivos no controlo da DM, apresentando resultados semelhantes, ou até melhores, a terapias conservadoras e algumas terapias também experimentadas no tratamento desta disfunção.

No entanto, a inconsistência nas doses de TxB utilizadas, nos músculos tratados e até nos critérios de diagnóstico de DM, tornam os resultados algo discrepantes e revelam-se limitações para a elaborar conclusões definitivas em relação à eficácia desta toxina.

Assim sendo, tendo em conta os estudos analisados durante a realização deste trabalho, é possível considerar a TxB como uma opção no controlo da DM, mas o seu custo-benefício ainda não está estabelecido. Como tal, é imperativo que mais estudos, randomizados, duplamente cegos e controlados, com grupos de estudo maiores e com maior homogeneidade de género, sejam realizados, de modo a confirmar a eficácia da TxB, quer a curto prazo mas, especialmente, a longo prazo. Além disso, deve ser realizada uma padronização na seleção de doses e locais de infiltração nos músculos a tratar, bem como serem avaliadas as consequências da realização de múltiplas aplicações no tempo.

V. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abboud, W. A. *et al.* (2017). Localized myofascial pain responds better than referring myofascial pain to botulinum toxin injections, *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. International Association of Oral and Maxillofacial Surgery, 46(11), pp. 1417–1423.
- Baker, J. S. and Nolan, P. J. (2016). Effectiveness of botulinum toxin type A for the treatment of chronic masticatory myofascial pain, *The Journal of the American Dental Association*. Elsevier Inc, 148(1), pp. 33–39.
- Canales, G. D. la T. *et al.* (2017). Therapeutic effectiveness of a combined counseling plus stabilization appliance treatment for myofascial pain of the jaw muscles: A pilot study, *CRANIO®*, 35(3), pp. 180–186.
- De Carli, B. M. G. *et al.* (2016). The effect of laser and botulinum toxin in the treatment of myofascial pain and mouth opening: A randomized clinical trial, *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. Elsevier B.V., 159, pp. 120–123.
- Chaurand, J. *et al.* (2017). Efficacy of botulinum toxin therapy in treatment of myofascial pain, *Journal of Oral Science*, 59(3), pp. 351–356.
- Cojocar, M. C. *et al.* (2015). Trigger points-ultrasound and thermal findings, *Journal of Medicine and Life*, 8(3), pp. 315–318.
- Do, T. P. *et al.* (2018). Myofascial trigger points in migraine and tension-type headache, *The Journal of Headache and Pain*. The Journal of Headache and Pain, 19(1), p. 84-100.
- Ernberg, M. *et al.* (2011). Efficacy of botulinum toxin type A for treatment of persistent myofascial TMD pain: A randomized, controlled, double-blind multicenter study, *Pain*. International Association for the Study of Pain, 152(9), pp. 1988–1996.
- Fricton, J. (2016). Myofascial Pain, *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*. Elsevier Inc, 28(3), pp. 289–311.
- Guarda-Nardini, L. *et al.* (2008). Efficacy of Botulinum Toxin in Treating Myofascial Pain in Bruxers: A Controlled Placebo Pilot Study, *CRANIO®*, 26(2), pp. 126–135.
- Guarda-Nardini, L. *et al.* (2012). Myofascial Pain of the Jaw Muscles: Comparison of Short-Term Effectiveness of Botulinum Toxin Injections and Fascial Manipulation Technique, *CRANIO®*, 30(2), pp. 95–102.
- Índice Nacional Terapêutico. (2013). Dysport 500U Pó para solução injetável. In: Editores, T (Eds.). *Índice Nacional Terapêutico*, pp. 258–261.
- Infarmed. (2018). Folheto informativo: Dysport: Toxina botulínica A (500 U Pó para solução injetável). [em linha]. Disponível em <http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=2901&tipo_doc=fi>. [consultado em 12-05-2019].
- Khalifeh, M. *et al.* (2016). Botulinum toxin type A for the treatment of head and neck chronic myofascial pain syndrome, *The Journal of the American Dental Association*. Elsevier Inc, 147(12), pp. 959-973.
- Kim, S. Y. *et al.* (2018). Treatment of non-odontogenic orofacial pain using botulinum toxin-A: a retrospective case series study, *Maxillofacial Plastic and Reconstructive Surgery*, 40(1), p. 21-25.
- Kumbhare, D. *et al.* (2017). Ultrasound-Guided Interventional Procedures, *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 42(3), pp. 407–412.
- Kurtoglu, C. *et al.* (2008). Effect of Botulinum Toxin-A in Myofascial Pain Patients With or Without Functional Disc Displacement, *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 66(8), pp. 1644–1651.

- Laskin, D. M. (2018). The Use of Botulinum Toxin for the Treatment of Myofascial Pain in the Masticatory Muscles, *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*. Elsevier Inc, 30(3), pp. 287–289.
- Machado, E. *et al.* (2018). A systematic review of different substance injection and dry needling for treatment of temporomandibular myofascial pain, *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. International Association of Oral and Maxillofacial Surgery, 47(11), pp. 1420–1432.
- Mazzocchio, R. and Caleo, M. (2015). More than at the Neuromuscular Synapse, *The Neuroscientist*, 21(1), pp. 44–61.
- Mor, N., Tang, C. and Blitzer, A. (2015). Temporomandibular Myofascial Pain Treated with Botulinum Toxin Injection, *Toxins*, 7(8), pp. 2791–2800.
- Okeson, J. P. (2008). Tratamento das Desordens Temporomandibulares e Oclusão. *In: Okeson, J. P. (Ed.) Tratamento das Desordens Temporomandibulares e Oclusão*. 6ª. Elsevier, p. 247-249.
- Schames, J. *et al.* (2009). Uncontrollable distant effects of botulinum neurotoxin injections, *Journal of the California Dental Association*, 37(1), pp. 44–45.
- Schiffman, E. *et al.* (2014). Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD) for Clinical and Research Applications: Recommendations of the International RDC/TMD Consortium Network and Orofacial Pain Special Interest Group, *Journal of Oral & Facial Pain and Headache*, 28(1), pp. 6–27.
- Sidebottom, A. J., Patel, A. A. and Amin, J. (2013). Botulinum injection for the management of myofascial pain in the masticatory muscles. A prospective outcome study, *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. British Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, 51(3), pp. 199–205.
- Sipahi Calis, A., Colakoglu, Z. and Gunbay, S. (2019). The use of botulinum toxin-a in the treatment of muscular temporomandibular joint disorders, *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*. Elsevier Masson.
- Sunil Dutt, C. *et al.* (2015). Botulinum Toxin in the Treatment of Muscle Specific Oro-Facial Pain: A Literature Review, *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*, 14(2), pp. 171–175.
- Tough, E. A. *et al.* (2009). Acupuncture and dry needling in the management of myofascial trigger point pain: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials, *European Journal of Pain*. European Federation of Chapters of the International Association for the Study of Pain, 13(1), pp. 3–10.
- Venancio, R. de A., Alencar, F. G. P. and Zamperini, C. (2009). Botulinum Toxin, Lidocaine, and Dry-Needling Injections in Patients with Myofascial Pain and Headaches, *CRANIO®*, 27(1), pp. 46–53.
- Vier, C. *et al.* (2018). The effectiveness of dry needling for patients with orofacial pain associated with temporomandibular dysfunction: a systematic review and meta-analysis, *Brazilian Journal of Physical Therapy*. Associação Brasileira de Pesquisa e Pós-Graduação em Fisioterapia, 23(1), pp. 3–11.
- Villa, S. *et al.* (2018). Improvement in quality of life after botulinum toxin injection for temporomandibular disorder, *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*. Elsevier Masson SAS, 120(1), pp. 2–6.
- Weller, J., Comeau, D. and Otis, J. (2018). Myofascial Pain, *Seminars in Neurology*, 38(06), pp. 640–643.

VI. ANEXOS

ANEXO 1 - Tabela 1: Estudos com utilização de Toxina Botulinica no tratamento da Dor Miofascial

Autores	Tipo de estudo	Objetivo	Grupos de Tratamento	Terapia	Músculos e Dosagens	Controlo	Conclusão
<i>Guarda-Nardini et al., 2008</i>	Randomizado, duplamente cego e controlado	Avaliar a eficácia da TxB no tratamento de sintomas de DM em pacientes com bruxismo.	N total = 20 (10 F e 10 M)	Um grupo recebeu injeções de placebo (soro fisiológico) enquanto o outro recebeu um tratamento de um total de 100U de TxB	Temporal e Masseter 3 injeções de 20U no Temporal e 30U no masseter pra um tratamento total de 100U	Consultas de controlo após 1 semana, 1 e 6 meses	Melhorias na abertura da boca e nos sintomas de dor nos pacientes tratados com TxB. Resultados suportam a eficácia da TxB apesar de em alguns casos a diferença para o placebo não ser significativa.
<i>Kurtoglu et al., 2008</i>	Estudo prospetivo Randomizado, duplamente cego, com grupo controlo	Avaliar o efeito da TxB na dor e estado psicológico de pacientes com DM com ou sem deslocamento do disco da ATM e comparar o efeito da TxB com placebo.	N total = 12 (10 F e 2 M) Grupo controlo – 2 pacientes Grupo TxB – 10 pacientes	Pacientes do grupo controlo receberam injeções de soro fisiológico. Pacientes do grupo TxB receberam 3 injeções em cada masseter e duas injeções em cada temporal, num total de 10 injeções	Temporal e Masseter 10U de TxB em cada uma das 10 injeção	14 e 28 dias após o tratamento	TxB revelou melhorar os sintomas de dor e consequentemente o estado psicológico do paciente. Mostrou que pode ser usada em pacientes com ou sem deslocamento do disco da ATM. A amostra pode ser pequena demais mas contribui com informação importante sobre o efeito da TxB.
<i>Ernberg et al., 2011</i>	Randomizado, duplamente cego, cruzado e controlado	Testar se a TxB é mais eficaz que o soro fisiológico no tratamento da DM temporomandibular.	N total = 21 (19 F e 2 M) Um grupo com 12 pacientes Outro com 9 pacientes	3 injeções em pontos padrão no Masseter Grupo controlo injetado com 1mL de soro fisiológico Troca de terapias entre os grupos após 4 meses	Masseter 50U por músculo (total de 100U por paciente)	Controlo de 3 meses	Número de pacientes deveria ser mais alto. Tratamento de outros músculos poderia contribuir para melhorar os resultados. Concluíram que a TxB não revelou eficácia como adjuvante de tratamentos conservativos em pacientes com DM temporomandibular.

Toxina Botulínica no Tratamento da Dor Miofascial

<i>Sidebottom et al. 2012</i>	Estudo prospectivo	Avaliar e descobrir a eficácia da TxB no tratamento da DM dos músculos da mastigação, através de resultados primários e secundários pré-definidos em pacientes que não mostraram resposta a tratamentos conservadores.	N total = 62 (49 F e 13 M)	Infiltrações de no máximo 50U por cada PG num máximo de 3 infiltrações por músculo em múltiplas consultas.	Masseter (76%); Temporal (20%); Pterigoide Mesial (4%). Até 50U por infiltração	6 semanas após as injeções.	Apesar de a TxB não garantir o completo tratamento da dor, revelou melhorias nos sintomas. As variáveis tornam os resultados imprevisíveis, contudo a TxB é uma alternativa secundária a considerar quando os tratamentos conservadores falharem.
<i>Baker e Nolan, 2016</i>	Série de casos prospectivos	Avaliar a redução da dor com TxB em pacientes com DM na mastigação utilizando um protocolo de injeção e dosagem padrão.	N total = 19 (15 F e 4 M)	Administração de 90 U por paciente, 25U em cada Temporal e 20 em cada Masseter.	Masseter e Temporal Doses de 2.5U de TxB por cada 1 mL.	Consultas de controlo após 6 semanas, 4, 8 e 12 meses.	A administração de TxB pode ser segura e eficaz no tratamento da DM. No entanto, dadas as características da DM não é possível confirmar que a TxB seja responsável pela diminuição da dor a longo prazo. Estudos controlados são necessários para provar a eficácia da TxB no tratamento da dor facial
<i>Abboud et al., 2017</i>	Estudo retrospectivo	Avaliar o resultado da primeira intervenção com TxB através de injeções intramusculares, em pacientes com DM crónica.	N total = 25 (17 F e 8 M) 13 pacientes com DM Localizada 12 pacientes com DM Referida	Injeções com 0.1 mL de solução contendo 10U de TxB nos músculos dolorosos identificados pelo paciente e por exame clínico.	Músculos dolorosos sem discriminação. 10U de TB por cada injeção, num total de 30 a 180U por paciente.	Consultas de controlo ao fim de 1, 2 e 4 meses após as injeções.	Pacientes com DM Localizada responderam melhor que pacientes com DM Referida. Necessários estudos com uma maior amostra e com critérios de diagnóstico mais delimitados para confirmar a eficácia da TxB no tratamento dos diferentes tipos de DM.

Toxina Botulínica no Tratamento da Dor Miofascial

<i>Villa et al., 2018</i>	Estudo retrospectivo	Avaliar a qualidade de vida após a injeção de TxB em pacientes com DTMs.	N total = 28 (17 F e 11 M)	50U em cada Masseter (dividido em três injeções); 25U em cada Temporal (dividido em duas injeções).	Masseter e Temporal (bilaterais) Com aplicação total de 150U de TxB.	1 e 3 meses após injeções	A TxB pode ser usada para o controlo da dor e melhorar a qualidade de vida. Contudo, são necessários estudos com maiores amostras de população, randomizados, duplamente cegos e com grupos placebo.
---------------------------	----------------------	--	----------------------------	---	---	---------------------------	--

ANEXO 2 - Tabela 2: Estudos com comparação entre Toxina Botulinica e Tratamentos Conservadores no tratamento da Dor Miofascial

<i>Autores</i>	Tipo de estudo	Objetivo	Grupos de Tratamento	Terapia	Músculos e Dosagens	Controlo	Conclusão
<i>Chaurand et al., 2016</i>	Estudo controlado (terapia conservadora) e grupo de estudo (TxB).	Avaliar a eficácia da TxB no tratamento da DM no Masseter e Temporal.	N total = 11 (11 F)	Um mês de terapias conservadoras baseadas em massagens, técnicas de relaxamento, aplicação de calor, dieta mole e medicação anti-inflamatória, se necessário. Avaliação dos resultados após um mês. Posteriormente, tratamento com TxB. Avaliação dos resultados após um mês.	Masseter e Temporal Total de 60U injetadas em 3 PGs de cada lado da cabeça, numa única sessão. 10 U em cada injeção, 2 no Masseter (superior e inferior) e 1 no Temporal, de acordo com a localização dos PGs.	Avaliação um mês após a Terapia Conservadora e um mês após injeção de TxB.	Ambas as intervenções são eficazes e opções seguras para o tratamento da DM. TxB mostrou melhores resultados, revelando-se eficaz em pacientes com dor facial crónica no masseter e temporal. No entanto, mais estudos deverão ser feitos para confirmar os benefícios da TxB em pacientes que não apresentam resposta a terapias conservadoras.

ANEXO 3 - Tabela 3: Estudos com comparação entre Toxina Botulinica e Laser no tratamento da Dor Miofascial

<i>Autores</i>	Tipo de estudo	Objetivo	Grupos de Tratamento	Terapia	Músculos e Dosagens	Controlo	Conclusão
<i>De Carli et al., 2016</i>	Randomizado	Comparar entre a eficácia da TxB e do laser no tratamento da DM e amplitude da boca em pacientes com DTMs.	N total = 15 (13 F e 2 M) 8 laser e 7 TxB	Grupo laser – dispositivo “low-level” com GaAlAs médio ativo, 100mW de potência, modo de emissão contínua, comprimento de onda de 830 nm e dose de 80J/cm ² por ponto de aplicação. Sete aplicações com intervalos de 48h entre sessões. Grupo TxB: 1ª Sessão - aplicadas 30U por ponto (2 no masseter e 1 no temporal). 2ª Sessão - (15 dias depois) 15U pelos mesmos pontos.	Temporal e Masseter 1ª Sessão, 30U por ponto (dois no Masseter e um no Temporal). 2ª Sessão, 15U por ponto (mesmos que na sessão anterior).	30 dias	Ambas as terapias tiveram sucesso em reduzir a dor durante o período de observação, no entanto, o laser revelou resultados mais rapidamente. Nenhum tratamento revelou melhorias significantes na abertura de boca.

Toxina Botulínica no Tratamento da Dor Miofascial

ANEXO 4 - Tabela 4: Estudos com comparação entre Toxina Botulinica e Manipulação Fascial no tratamento da Dor Miofascial

<i>Autores</i>	Tipo de estudo	Objetivo	Grupos de Tratamento	Terapia	Músculos e Dosagens	Controlo	Conclusão
<i>Guarda-Nardini et al., 2012</i>	Randomizado e controlado	Comparar a eficácia a curto prazo entre TxB e técnicas de Manipulação Fascial no tratamento da DM dos músculos mandibulares.	N Total = 30 (22 F e 8 M)	Grupo A – sessão única de múltiplas injeções de TxB Grupo B – Sessões múltiplas de manipulação fascial (2 a 4 sessões de 50 min durante 2 a 4 semanas)	Temporal e Masseter 150U de TxB para cada lado da cabeça	3 meses	Ambos os tratamentos são quase igualmente eficazes, no entanto a Manipulação Fascial mostrou melhores resultados no alívio da dor e a TxB melhores resultados na mobilidade da mandíbula. Estudos com maiores amostras com um follow-up mais prolongado são necessários.

ANEXO 5 - Tabela 5: Estudos com comparação entre Toxina Botulinica e Agulhamento a Seco no tratamento da Dor Miofascial

<i>Autores</i>	Tipo de estudo	Objetivo	Grupos de Tratamento	Terapia	Músculos e Dosagens	Controlo	Conclusão
<i>Venancio et al., 2009</i>	Estudo prospetivo Estudo controlado	Comparar a utilização da TxB e da Lidocaína 0.25% com o Agulhamento Seco nos PGs para o alívio de dores locais e referidas na região da cabeça.	N total = 45 (40 F e 5 M) Grupo 1 – Agulhamento seco (grupo controlo) Grupo 2 – Lidocaína 0.25% Grupo 3 – TxB	Injeções em 1 a 3 PGs por paciente	Músculos não especificados. 25 ou 50U de TxB	10 minutos, 1, 4 e 12 semanas após as injeções.	Ambas as substâncias revelaram efeitos desejados. A escolha deverá ser feita consoante os resultados obtidos em tratamentos prévios, custo e desconforto. A lidocaína revela-se mais vantajosa pelo seu baixo custo e a TxB, pelo seu elevado custo, deverá ser reservada para casos em que nenhum outro tratamento surtiu efeito.