



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Faculdade de Odontologia de Piracicaba

YEIDY NATALIA ALVAREZ PINZÓN

**Eficácia de Diferentes Doses de Toxina Botulínica Tipo A no
Controle da Dor Crônica Miogênica Presente na Disfunção
Temporomandibular: Ensaio Clínico**

*Efficacy of Different Doses of Botulinum Toxin Type A in the
Control of Chronic Myogenic Pain Present in Temporomandibular
Dysfunction: Clinical Trial*

PIRACICABA

2016

YEIDY NATALIA ALVAREZ PINZÓN

**Eficácia de Diferentes Doses de Toxina Botulínica Tipo A no
Controle da Dor Crônica Miogênica Presente na Disfunção
Temporomandibular: Ensaio Clínico**

*Efficacy of Different Doses of Botulinum Toxin Type A in the
Control of Chronic Myogenic Pain Present in Temporomandibular
Dysfunction: Clinical Trial*

Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestra em Clínica Odontológica, na área Prótese Dental.

Dissertation presented to the Piracicaba Dental School of the University of Campinas in partial fulfillment of the requirements for the Master degree in the area of Dental Clinic, in the Dental Prosthesis.

Orientadora: Profa. Dra. Celia Marisa Rizzatti Barbosa

Este exemplar corresponde à versão final da dissertação defendida pela aluna Yeidy Natalia Alvarez

Pinzón e orientado pela Profa. Dra. Celia Marisa Rizzatti Barbosa

PIRACICABA

2016

Ficha Catalográfica

Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s): FAPESP, 2015/15863-7

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Odontologia de Piracicaba
Marilene Girello - CRB 8/6159

AL 86e Alvarez-Pinzon, Natalia, 1988-
Eficácia de diferentes doses de toxina botulínica tipo A no controle da dor crônica miogênica presente na disfunção temporomandibular : ensaio clínico / Yeidy Natalia Alvarez Pinzon. – Piracicaba, SP : [s.n.], 2016.

Orientador: Celia Marisa Rizzatti Barbosa.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

1. Articulação temporomandibular. 2. Dor crônica. 3. Toxinas botulínicas tipo A. I. Rizzatti-Barbosa, Celia Marisa, 1957-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Efficacy of different doses of botulinum toxin type A in the control of chronic myogenic pain present in temporomandibular dysfunction : clinical trial

Palavras-chave em inglês:

Temporomandibular joint

Chronic pain

Botulinum toxins, type A

Área de concentração: Prótese Dental

Titulação: Mestra em Clínica Odontológica

Banca examinadora:

Celia Marisa Rizzatti Barbosa [Orientador]

Beatriz Silva Camara Mattos

Paulo Henrique Ferreira Caria

Data de defesa: 13-12-2016

Programa de Pós-Graduação: Clínica Odontológica



Folha de Aprovação

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Faculdade de Odontologia de Piracicaba



A comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa de Dissertação de Mestrado, em sessão pública realizada em 13 de Dezembro de 2016, considerou a candidata YEIDY NATALIA ALVAREZ PINZÓN, aprovada.

PROF^a DR^a CELIA MARISA RIZZATTI BARBOSA

PROF^a DR^a BEATRIZ SILVA CAMARA MATTOS

PROF DR PAULO HENRIQUE FERREIRA CARIA

A Ata da defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

DEDICATORIA

À **DEUS**, por ter me guiado no meu caminho e me dar forças para continuar
no dia-dia.

Aos meus pais, **Juan e Claire**. Obrigada por terem acreditado sempre em mim e ter me apoiado em cada passo. Tudo o que sou hoje o devo a vocês, são a maior inspiração em todo o que faço.

Meu esposo, **Eder Sigua** pelo amor, dedicação e tempo compartilhado.

Aos meus irmãos, **Sandra, Claire, Heiber, Juan Pablo e Andres**, por ser a força que me motiva a seguir para frente. Obrigado por estarem do meu lado mesmo desde a distância.

Aos meus sobrinhos, **Valentina, Andres, Nicolas, Camilo, Liz, Diego, Silvana, Santiago, Emilio, Salomé e Gabriela** por torcer por mim em todo momento.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Estadual de Campinas, na pessoa do Magnífico Reitor **Prof. Dr. José Tadeu Jorge**.

À Faculdade de Odontologia de Piracicaba na pessoa do seu Diretor **Prof. Dr. Guilherme Elias Pessanha Henriques**.

À **Profa. Dra. Karina Gonzalez Silvério Ruiz**, Coordenadora do Curso de Clínica Odontológica e à **Profa. Dra. Cíntia Pereira Machado Tabchoury** Coordenadora dos Cursos de Pós-Graduação.

À minha orientadora **Profa. Dra. Celia Marisa Rizzatti Barbosa**, por ter me apoiado e ter compartilhado todos os conhecimentos ao longo destes três anos de trabalho. Muito obrigada pela amizade e por toda a confiança em mim depositada. Seu entusiasmo, altruísmo e amor por tudo o que realiza são inspiradores. A você toda minha admiração e gratidão!

À Profa. Dra. **Beatriz Gavião** e Prof. Dr. **Fausto Berzin** por ter aceitado colaborar com este trabalho. Obrigado pela disponibilidade dos laboratórios da área.

Aos professores da prótese, **Profa. Dra. Altair Antoninha Del Bel Cury**, **Profa. Dra. Renata Cunha Matheus Rodrigues Garcia**, **Prof. Dr. Wander José da Silva**, **Prof. Dr. Marcelo Ferraz Mesquita**, **Prof. Dr. Rafael Leonardo Xediek Consani**, **Prof. Dr. Valentim Adelino Ricardo Barão**, **Prof. Dr. Mauro Antonio de Arruda Nóbilo**, **Prof. Dr. Frederico Andrade e Silva** e **Prof. Dr. Wilkens. Aurélio Buarque e Silva**, por compartilharem o conhecimento com seus alunos.

À minha família e amigos da Colômbia, por ter me brindado todo o seu apoio mesmo desde a distância.

Aos professores que aceitaram participar da minha banca de qualificação **Profa. Dra. Beatriz Gavião**, **Profa. Dra. Kelly Andrade** e o **Prof. Dr. Rafael Leonardo Xediek Consani**.

Aos professores que aceitaram participar da minha banca de dissertação **Profa. Dra. Celia Marisa Rizzatti Barbosa**, **Profa. Dra. Beatriz Silva Câmara Mattos**, **Prof. Dr. Paulo Henrique Caria**.

À técnica do laboratório de Prótese Parcial Removível, **Gislaine Alves Piton**, pela dedicação com a que realiza seu trabalho, carinho e amizade.

À secretária **Eliete Aparecida Ferreira Lima Marim** pela ajuda e disposição dispensada.

Aos meus amigos e companheiros de laboratório, **Victor Muniz, Bruna Ximenes, Thais Emídio, Camila Fraga, Mariana Barbosa, Louyse Moraes, Leonardo Caldeira, Olivia, Mayara** pela convivência sempre agradável e os bons momentos na convivência diária. Em especial, **Giancarlo De La Torre Canales**, por ser um grande parceiro e amigo, obrigado por toda a ajuda oferecida em estes anos.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo auxílio para o desenvolvimento da pesquisa.

RESUMO

O objetivo deste ensaio clínico foi avaliar a eficácia de duas diferentes doses de Toxina Botulínica Tipo A na dor crônica miofascial relacionada à Disfunção Temporomandibular. Participaram 60 pacientes com diagnóstico de dor crônica miofascial relacionada à DTM, mediante os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos para o estudo. As pacientes foram randomizadas em três grupos: grupo controle positivo (C) (n=20) tratado com placa oclusal plana; grupo tratado I (TI), que receberam aplicações de TxBo-A 10U no músculo temporal e 30U no músculo masseter e grupo tratado II (TII), que receberam aplicações de TxBo-A 25U no músculo temporal e 75U no músculo masseter. As voluntárias foram avaliadas nos períodos *baseline*, 7, 14, 21, 28 e 90 dias após aplicado o tratamento, através da Escala Visual Analógica, Algometria e Eletromiografia. Na avaliação realizada através da Escala Visual, em todos os grupos houve diminuição da dor espontânea ao longo do tempo ($p<0,05$). Os valores obtidos pela Algometria demonstraram aumento no limiar de dor a pressão ao longo do tempo, nos três grupos avaliados ($p<0,05$). Nos sinais eletromiográficos em contração voluntária máxima todos os músculos dos grupos tratados com TxBo-A apresentaram os menores valores aos 90 dias, quando comparados com o grupo controle positivo ($p<0,05$). Portanto conclui-se que a TxBo-A diminuiu a dor, independentemente da dose utilizadas no experimento. A TxBo-A foi efetiva no aumento do limiar de dor à pressão nas duas dosagens avaliadas e quando aplicadas doses menores de TxBo-A admitiu a restauração da contração muscular.

Palavras Chaves

Disfunção temporomandibular. Dor crônica. Toxina Botulínica Tipo A.

ABSTRACT

The main of this clinical trial was to evaluate the efficacy of two different doses of Botulinum Toxin Type A in myofascial chronic pain related to Temporomandibular Dysfunction. Sixty patients with a diagnosis of chronic TMD-related myogenic pain were enrolled, using the inclusion and exclusion criteria established for the study. Patients were randomized into three groups: positive control group (C) (n = 20) treated with an occlusal splint; Treated group I (TI) that received 10U BTX-A in the temporal muscle and 30U in the masseter muscle and treated group II (TII) that received 25U BTX-A in the temporal muscle and 75U in the masseter muscle. The volunteers were evaluated at the baseline, 7, 14, 21, 28 and 90 days after the treatment, using Visual Analogue Scale (VAS), Algometry and Electromyography. All the groups decreased overtime in the VAS evaluation of spontaneous pain ($p < 0.05$). Algometry demonstrated an increase in pain threshold over time, in the three groups ($p < 0.05$). All muscles of BTX-A groups presented lowest values at 90 days, in maximal voluntary contraction at electromyography exam compared to the positive control group ($p < 0.05$). It was concluded that BTX-A decreases pain regardless of the used dose. BTX-A was effective in increasing the pressure pain threshold in doses evaluated, and smaller doses of BTX-A allows the restoration of muscle contraction.

Key words

Temporomandibular Disorders. Chronic Pain. Botulinum Toxin, Type A.

SUMÁRIO

1	Introdução.....	11
2	ARTIGO (Eficácia de Diferentes Doses de Toxina Botulínica Tipo A no Controle da Dor Crônica Mio gênica Presente na Disfunção Temporomandibular: Ensaio Clínico).....	16
3	Conclusão.....	42
	Referências.....	43
	ANEXO 1 - Certificado do Comitê de Ética.....	47

INTRODUÇÃO

A disfunção temporomandibular (DTM) envolve estruturas do sistema estomatognático (Freund *et al.*, 2000) e abrange um conjunto de alterações craniofaciais, com etiologia multifatorial que pode acometer a articulação temporomandibular (ATM), os músculos da mastigação e estruturas musculoesqueléticas associadas à cabeça e pescoço (Dall'Antonia & Netto, 2013)

A prevalência das DTMs varia de 2 a 6 mulheres para cada homem, geralmente com idades entre 20 e 40 anos (Warren & Fried, 2001; Janal *et al.*, 2008; Ernberg *et al.*, 2011). De acordo com a Academia Americana de Dor Orofacial (AAOP), estudos epidemiológicos de populações adultas sugerem que 40% a 75% dos indivíduos têm pelo menos um sinal de DTM (Carrara *et al.*, 2010). No Brasil, está comprovado que 39,2% dos indivíduos adultos apresentam pelo menos um dos sinais ou sintomas de DTM (De Figueiredo *et al.*, 2009).

A etiologia e fisiopatologia da DTM tem sido objeto de debate e controvérsia ao longo dos anos. Sugere-se que a sua causa esteja ligada tanto a condições multifatoriais como biopsicossocial (Scrivani *et al.*, 2008) e incluem trauma, iatrogenia, alterações oclusais, estresse e alguns desequilíbrios emocionais.

Embora o sistema neuromuscular responsável pela função mastigatória tenha alto potencial de adaptação às condições que o agridem, quando submetido a condições desfavoráveis que superam a sua capacidade compensatória, ocorre a DTM, que resulta em alguns sinais e sintomas característicos (De Figueiredo *et al.*, 2009; Dall'Antonia & Netto, 2013; Wieckiewicz *et al.*, 2015). Os sinais e sintomas mais prevalentes da DTM são dor orofacial, nas ATMs ou nos músculos da mastigação, ruído articular, otalgia e zumbido (Scrivani *et al.*, 2008).

Segundo a AAOP, a DTM é classificada em três grupos: DTM miogênica, que está mais relacionada com distúrbios dos músculos mastigatórios, a DTM artrogênica, que está mais relacionada com a própria ATM, e a DTM mista que indica as duas ocorrências. A categorização dos grupos de DTM pode ser realizada através do *Research Diagnostic Criteria* (RDC-TMD). Este é um instrumento que classifica a DTM em três grupos de acordo com os fatores comuns entre condições: grupo I, DTM miofascial; grupo II, deslocamentos do

disco, e o grupo III, que determina outras condições de DTM incluindo artralgia, osteoartrite e osteoartrose (Chen *et al.*, 2015).

A *International Association for the Study of Pain* (IASP) define dor como sensação ou experiência emocional desagradável, associada com dano tecidual real ou potencial que envolve um processo neurofisiológico extremamente complexo. Depois da dor odontogênica, a DTM miogênica é uma das causas mais comuns de dor orofacial (Daif, 2012), e apresenta grande potencial de produzir dor persistente (Scrivani *et al.*, 2008). Dor crônica é atualmente definida como aquela que persiste após a fase de restabelecimento do tecido lesado.

A DTM miogênica pode ser proveniente da hipertonia dos músculos da mastigação, que geralmente resulta da hiperatividade muscular mastigatória, promovendo dor que se irradia na região dos músculos afetados, tanto em condições de repouso como em contração muscular. Como regra geral, os músculos mastigatórios mais afetados na DTM são os masseteres, temporais, pterigoideos mediais e pterigoideos laterais (von Lindern, 2001).

As terapias conservadoras são consideradas como tratamentos reversíveis e geralmente devem formar a primeira linha de intervenção na DTM. Dentre estas, citam-se os agentes farmacológicos, as terapias físicas, a automassagem, os ajustes oclusais, as placas oclusais planas e o aconselhamento (Freund *et al.*, 2000). Considera-se que entre 75% e 90% dos pacientes com DTM irá responder positivamente a estas técnicas mais simples de intervenção, potencialmente menos invasivas e menos onerosas (Scrivani *et al.*, 2008).

Dentre estas opções terapêuticas, as placas oclusais planas, têm grande relevância neste contexto conservador, sendo utilizadas como modalidade confiável para o tratamento de DTM há mais de 100 anos (Conti *et al.*, 2012). O efeito terapêutico real e os mecanismos de ação da placa oclusal plana sobre o sistema estomatognático não estão totalmente compreendidos, mas acredita-se que seja uma combinação entre as modificações periféricas, centrais e comportamentais que desempenham papel importante no desfecho do controle da dor (Conti *et al.*, 2012). A terapia com placa oclusal plana pode favorecer a oclusão em relação cêntrica, eliminar as interferências oclusais, reduzir a atividade neuromuscular e estabelecer relações oclusais estáveis com contatos dentários uniformes em todo o arco dental (Michelotti *et al.*, 2012). Também sugere-se que exercem algumas alterações cognitivas e

efeito placebo (Conti *et al.*, 2012). Por esta razão, tem sido considerada, como terapia padrão para o controle na dor na DTM.

Tratamentos alternativos também têm sido sugeridos como auxiliares no controle da dor. Dentre estes citam-se a fisioterapia, massagem, acupuntura (Freund *et al.*, 2000), e as aplicações de toxina botulínica (TxBo) nas áreas sensíveis da face e mandíbula. A TxBo tem sido utilizada para tratar várias patologias associadas à hiperatividade muscular, e representa uma alternativa promissora às intervenções tradicionais da odontologia (Guarda-Nardini *et al.*, 2008).

A TxBo consiste na combinação de proteínas que contém a neurotoxina botulínica e várias proteínas não tóxicas (Dressler *et al.*, 2005). É produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*, que, em altas doses, produz o botulismo devido à sua alta toxicidade aliado a mecanismos de ação extremamente específicos. Os sintomas clínicos e musculares do botulismo foram inicialmente descritos no início do século XIX pelo médico Justinus Kerner (Dall'Antonia & Netto, 2013).

Seu mecanismo de ação foi proposto na década dos 50 (Dall'Antonia & Netto, 2013), quando se observou que a neurotoxina possuía alta afinidade pelas sinapses colinérgicas, bloqueando a liberação da acetilcolina nos terminais nervosos, sem alterar a condução neural dos sinais elétricos dos outros mediadores, ou a síntese de armazenamento de acetilcolina. A injeção intramuscular em dose e localização apropriadas promove denervação química parcial na fenda neuromuscular, e, conseqüentemente, diminuição da contratura muscular, sem causar completa paralisia (Clark, 2003; Ho & Tan, 2007; Colhado *et al.*, 2009).

Existem atualmente sete sorotipos diferentes conhecidos e denominados de tipo A, B, C, D, E, F, e G. Embora estes sorotipos inibam a liberação da acetilcolina das terminações nervosas, sua ação e características variam substancialmente. Na atualidade, em humanos só se empregam os sorotipos A e B (Sposito, 2009; Dall'Antonia & Netto, 2013; Garcia-Ruiz, 2013).

A Toxina Botulínica tipo A (TxBo-A) é um agente biológico que, uma vez processado pela indústria, torna-se uma substância cristalina estável, liofilizada, que é associada à

albumina humana ou bovina, sendo utilizada depois de sua reconstituição em solução fisiológica estéril. É um produto mensurado em unidades (U) (Unno *et al.*, 2005).

Após a descoberta do mecanismo de ação da TxBo-A pelo o oftalmologista Alan Scott, em 1970, foram conduzidos os primeiros testes em macacos com o objetivo de encontrar novos tratamentos para o estrabismo. Devido à sua eficácia, posteriormente, passou a ser empregada em outros distúrbios de movimento como distonias, blefaroespasma e espasticidade. Embora as indicações odontológicas não se encontrem explicitadas na bula farmacológicas dos produtos, têm sido empregadas no controle da hiperatividade dos músculos mastigatórios e no manejo da dor relacionada à DTM (von Lindern, 2001).

Além de sua ação colinérgica nas terminações neuromusculares, outra ação que tem sido atribuída a TxBo-A. Parece apresentar efeito nociceptivo à medida em que bloqueia a liberação de alguns mediadores inflamatórios, como a substância P e glutamato. Isto permite sugerir que sua ação no controle da dor não é simplesmente graças ao relaxamento muscular pela inibição da ação da acetilcolina sobre a fibra muscular, mas também pela sua ação central, diminuindo a liberação destes mediadores inflamatórios (Ernberg *et al.*, 2011).

Outro local de sua ação parece ser na terminação nervosa simpática pós-ganglionar com mediação do neurotransmissor noradrenalina, atuando sobre a ação do ATP. A noradrenalina é conhecida como fator que exacerba a dor crônica e o ATP atua como estimulante indireto de nociceptores musculares. Quando a TxBo-A inibe a liberação desta, pode atuar como elemento antiálgico em alguns casos de dor mantida pelo sistema autônomo, incluindo o síndrome de dor regional complexa (Mense, 2004).

O protocolo mais adotado para a diluição da TxBo-A é a reconstituição de 100U de TxBo-A em 2mL de soro fisiológico a 0,9%. Para dor relacionada à DTM, são adotadas aplicações padronizadas, que normalmente é realizada nos músculo masseter e temporal. As doses recomendadas para o músculo masseter é de 40 a 60U por músculo, injetadas em dois ou três pontos; para o músculo temporal, é preconizada a aplicação de 30 a 50U por músculo, injetados em quatro pontos, sem ultrapassar 200U por músculo (Clark, 2003).

A distribuição local e sistêmica da TxBo-A depende alguns fatores: (1) propagação, que se refere ao movimento físico da toxina a partir do local de injeção a outro local não

desejado e depende da técnica de injeção, do volume, do diâmetro da agulha; (2) difusão, que é o fenômeno de dispersão por transporte passivo, das micro moléculas solúveis que se dispersam para um local distante da injeção; (3) migração, que se refere à propagação da TxBo-A para locais distantes, que pode ocorrer através da fibra nervosa por transporte axonal neuronal, ou pelo sangue transporte hematógeno e (4) diluição da TxBo-A em função do volume do diluente (Ramirez-Castaneda *et al.*, 2013). Todos estes fatores são doses dependentes.

As doses e técnicas de aplicação da TxBo-A utilizadas para o controle da dor muscular e sintomas próprios da DTM, têm sido diferentes entre os experimentos citados na literatura, (Freund *et al.*, 2000; Schwartz & Freund, 2002; Freund & Schwartz, 2003), o que gera controvérsias de resultados quanto à sua eficácia. Apesar das controvérsias, a maioria dos autores refere que a TxBo-A é eficaz no controle da dor relacionada à DTM.

É possível verificar que a quantidade e concentração ótimas de TxBo-A para produzir analgesia e relaxamento da fibra muscular são fatores importantes para que se alcance o efeito desejado. Entretanto a falta de um protocolo fundamentado em estudos randomizados, controlados e cegos, realizados até então, não permitiram determinar qual seria a dose correta da TxBo-A para reduzir a sintomatologia dolorosa da DTM, considerando durabilidade dos efeitos, custo, reações adversas e efeitos colaterais.

Tendo em vista as considerações descritas, este experimento clínico teve por objetivo, investigar a eficiência da TxBo-A no controle da dor crônica miogênica relacionada à DTM, em duas dosagens: uma abaixo e outra acima dos protocolos preconizados pela literatura.

Ensaio Clínico Avaliando a eficácia de Diferentes Doses de Toxina Botulínica Tipo A no Controle da Dor Crônica Miogênica Presente na Disfunção Temporomandibular

Clinical Trial Evaluating the Efficacy of Different Doses of Botulinum Toxin Type A in the Control of Chronic Myogenic Pain Present in Temporomandibular Dysfunction

Natalia Alvarez-Pinzón^a, Giancarlo De la Torre Canales^a, Celia Marissa Rizzatti Barbosa^a.

^aDepartment of Prosthodontics and Periodontology, Piracicaba Dental School, University of Campinas (UNICAMP),

*Corresponding author:

Celia Marisa Rizzatti Barbosa

Av. Limeira, 901, Piracicaba-SP, Brasil;

P.O. Box: 13414-903;

Tel.: + 55-19-98315-5925

E-mail address: rizzatti@unicamp.br

RESUMO

Objetivo: Este ensaio clínico controlado, randomizado e em duplo cego avaliou a influência da dose de Toxina Botulínica Tipo A (TxBo-A) no controle da dor crônica miogênica relacionada à Disfunção Temporomandibular (DTM).

Materiais e Métodos: Participaram 60 voluntárias diagnosticadas com dor crônica de origem miogênica relacionada à DTM, selecionadas mediante os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos no estudo. As pacientes foram divididas em três grupos: grupo controle positivo (C) (n=20) que recebeu placa oclusal plana na arcada dental superior; grupo tratado I (TI), que recebeu aplicações de TxBo-A (10U em músculo temporal anterior e 30U em músculo masseter superficial); e grupo tratado II (TII), que recebeu aplicações de TxBo-A (25U em músculo temporal anterior e 75U em músculo masseter superficial). As pacientes foram avaliadas nos períodos de *baseline* e 7, 14, 21, 28 e 90 dias após o início das intervenções. As variáveis de desfecho foram 1) avaliação da dor, através do relato de dor espontânea aferida por Escala Visual Analógica (EVA) e do Limiar de Dor à Pressão, por teste de Algometria; e 2) a atividade Eletromiográfica dos músculos experimentais.

Resultados: Na EVA todos os grupos apresentaram diminuição da dor espontânea ao longo do tempo experimental ($p < 0,05$). Os valores obtidos pela algometria, demonstraram aumento no limiar de dor à pressão nos três grupos avaliados ($p < 0,05$). Os sinais eletromiográficos em contração voluntária máxima apresentaram valores menores aos 90 dias nos grupos que receberam TxBo-A, em relação ao grupo controle positivo ($p < 0,05$).

Conclusão: A TxBo-A foi eficaz na redução da dor e no aumento do limiar de dor a pressão independentemente da dose utilizada. A dose maior definiu menor atividade eletromiográfica nos músculos estudados.

INTRODUÇÃO

A Disfunção Temporomandibular (DTM) envolve condições patológicas das articulações temporomandibulares (ATM), dos músculos da mastigação e de estruturas associadas (Schwartz & Freund, 2002). Os principais sinais e sintomas presentes são: ruído articular, desvio mandibular, limitação de abertura bucal (Sidebottom *et al.*, 2013) e dor de origem miogênica (Ernberg *et al.*, 2011; Guarda-Nardini *et al.*, 2012).

A dor miogênica tem prevalência de 45% na população adulta (De la Torre Canales *et al.*, 2016), sendo a segunda causa mais comum de dor orofacial. Além da dor, pode ocorrer rigidez muscular com presença de pontos-gatilho miofasciais (Ho & Tan, 2007).

As intervenções terapêuticas para esta condição incluem analgésicos e relaxantes musculares; fisioterapia e placas oclusais planas; porém nenhum destes tratamentos demonstrou total eficácia no controle da dor crônica (Freund *et al.*, 2000).

Deste modo, algumas terapias optativas, como a acupuntura e laser-terapia têm sido utilizadas com relativo sucesso. Também se inserem neste contexto, as aplicações da toxina botulínica tipo A (TxBo-A). Esta neurotoxina, produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*, impede a liberação da acetilcolina na junção mio-neural, promovendo relaxamento muscular nas fibras envolvidas (Nixdorf *et al.*, 2002; Schwartz & Freund, 2002). Desta forma, inibe a contração muscular disfuncional e, conseqüentemente, a dor miogênica. Este mecanismo de ação estabelece real importância nas intervenções terapêuticas de ordem muscular. Existem algumas controvérsias sobre a dosagem mais eficaz da TxBo-A em termos de custo/benefício. Doses menores capazes de promover os mesmos resultados das dosagens convencionais com menor custo, menos efeitos colaterais e menores riscos é objetivo de todas as terapias farmacológicas.

Há uma evidente falta de protocolos que estabeleçam a sua eficácia alterando sua dosagem (von Lindern, 2001; Nixdorf *et al.*, 2002; Kurtoglu *et al.*, 2008; Ernberg *et al.*, 2011; Guarda-Nardini *et al.*, 2012), o que pode se constituir num fator relevante, à medida em que admita obter os mesmos resultados com doses menores.

Portanto, o objetivo deste ensaio clínico realizados em mulheres, foi comprovar a eficácia de duas dosagens diferentes das doses protocolares de TxBo-A o controle da dor crônica mio gênica relacionada a DTM.

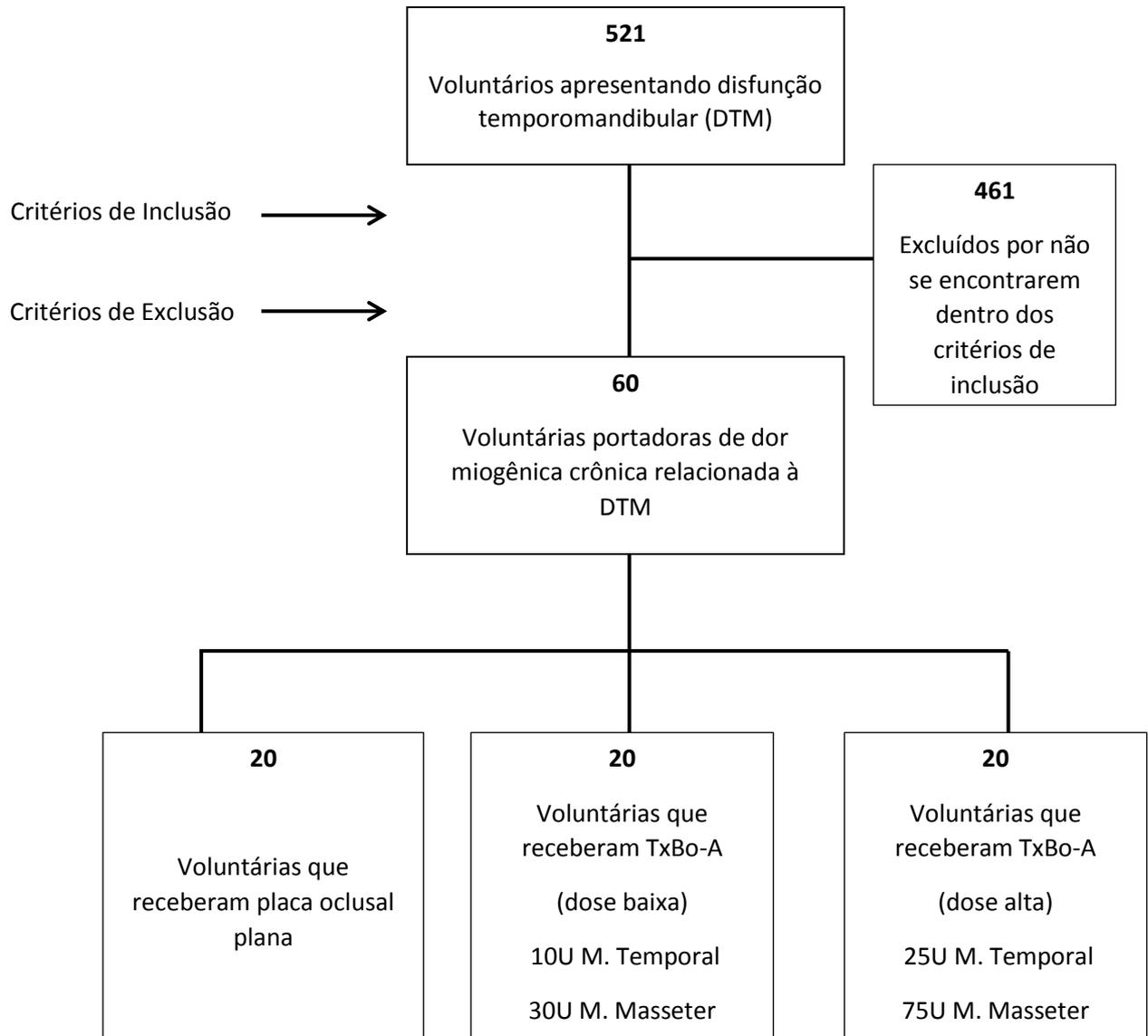
MATERIAIS E MÉTODOS

O presente ensaio clínico prospectivo, randomizado, duplamente cego e controlado foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia de Piracicaba/Unicamp (CEP-FOP no 090/2014). Entre 521 pacientes portadoras de DTM triados na Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Unicamp-Brasil, durante o período de 2013 a 2014, 60 voluntárias de gênero feminino, com diagnóstico de dor crônica mio gênica relacionada à DTM, foram selecionados mediante os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos para o estudo. Foi requerida autorização por escrito para a participação na pesquisa através do preenchimento, em duas vias de igual teor, do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE.

O cálculo amostral considerou o nível de heterogeneidade adotada pela literatura pertinente, na qual se observou nível de confiança de 91% e margem de erro de 9% (Guarda-Nardini *et al.*, 2008).

As voluntárias foram incluídas no experimento segundo os seguintes critérios; mulheres com idade entre 18 a 45 anos com diagnóstico de DTM mio gênica segundo o RDC/TMD (LeResche *et al.*, 1992), apresentando dor há mais de 3 meses, com presença de todos os dentes exceto os terceiros molares, usuárias de contraceptivo, com auto-relato de presença de dor maior que 50 mm na escala visual analógica (EVA) e que concordaram em assinar o TCLE. Foram excluídas pacientes com história de trauma na face e pescoço, uso recente de vacina antitetânica, alérgicas à albumina e lactose, com alterações ou síndrome envolvendo o sistema muscular, pacientes usuárias de próteses, aparelho ortodôntico, pacientes que apresentavam doenças sistêmicas descompensadas ou descontroladas, alteração no sistema respiratório, desordens neurológicas, artrites, artrose, distúrbios do sangramento, atrofia cutâneas, herpes e uso de medicamentos analgésicos e antiinflamatórios.

Fluxograma do Experimento



Para homogeneidade, equivalência e randomização da amostra foi realizado registro da espessura dos músculos masseter e temporal de todas as voluntárias mediante ultrassonografia (US) (Serra *et al.*, 2008). Desta forma, as pacientes foram distribuídas em três grupos: grupo controle positivo (C) (n=20), que recebeu tratamento com placa oclusal plana; grupo tratado I (TI) (n=20), que recebeu tratamento com TxBo-A na dosagem de 10U no músculo temporal anterior e 30U no músculo masseter superficial; e grupo tratado II (TII)

(n=20), que recebeu tratamento com TxBo-A na dosagem 25U no músculo temporal anterior e 75U no músculo masseter superficial, aplicada bilateralmente em locais específicos de punção para cada músculo, sendo cinco locais para masseter e cinco locais para temporal anterior (Schwartz & Freund, 2002). Os pontos de punção nos músculos masseteres superficiais foram localizados no terço inferior dos músculos, próximos ao ângulo da mandíbula. Os pontos de punção dos feixes anteriores dos músculos temporais foram localizados a cerca de 20mm atrás da comissura externa do olho e cerca 30mm acima do rebordo zigomático do osso frontal.

Os três grupos foram avaliados durante o período *baseline* e 7, 14, 21, 30, 90 dias após a intervenção. Todas as avaliações foram realizadas por um operador devidamente treinado e calibrado.

O aparelho usado para realizar as ultrassonografias foi o modelo SSA-780A (digitais - Aplio MX® Toshiba Medical Systems Corporation, Japão), com transdutor linear de 8MHz (38 mm). As aquisições foram realizadas com o paciente sentado confortavelmente em uma cadeira com encosto de cabeça que favoreceu ergonomicamente a tomada da ultrassonografia. Foram realizadas duas coletas de cada músculo: em repouso, com os dentes ocluindo levemente, e em contração voluntária máxima.

- Músculo Masseter superficial (Direito- esquerdo): O plano de digitalização foi perpendicular à borda anterior do músculo e à superfície do ramo subjacente à parte mais espessa do músculo (área de maior distensão lateral), aproximadamente paralela ao plano de oclusão (Serra *et al.*, 2008).

- Músculo Temporal anterior (Direito-esquerdo): Foram analisados na parte mais profunda da fossa temporal, diretamente atrás do rebordo zigomático do osso frontal, em

frente da borda anterior da linha do couro cabeludo (a área de maior distensão lateral) (Serra *et al.*, 2008).

PROTOSCOLOS DE TRATAMENTO

Placa oclusal plana

A placa oclusal plana foi confeccionada em resina acrílica termopolimerizável, totalmente plana justaposta sobre a superfície oclusal e incisal dos dentes na arcada superior, mantendo contato oclusal estável com os dentes da arcada oposta. Foram ajustados semanalmente, a partir do dia da instalação e durante 4 semanas. Os dias de ajuste coincidiam com os períodos de avaliação até os 30 dias iniciais do experimento.

Toxina Botulínica Tipo A

Foi utilizado frasco com 100U de Toxina Botulínica tipo A, marca Botox[®] (Allergan Inc., Irvine, California, USA) reconstituída em 2mL de solução salina a 0,9% sem conservantes. A TxBo-A foi mantida sob refrigeração (-2°C a -8 °C) durante todo o período que antecede sua reconstituição. A reconstituição foi realizada segundo as recomendações do fabricante. Uma vez diluída, a TxBo-A foi separada em seringas descartável de 1mL e Agulha 0,38 x 13mm (BD[®] Plastipak, Curitiba, Brasil). As seringas foram preparadas de acordo com cada músculo e dose a ser injetada. Após os cuidados de paramentação e organização do campo operatório, as voluntárias, confortavelmente acomodadas na cadeira odontológica com encosto a 60°, foram submetidas à antissepsia da pele a ser puncionada, receberam anestesia tópica e foi realizada demarcação dos pontos de punção.

VARIÁVEIS DE RESPOSTA

Escala Visual Analógica (EVA)

Na avaliação da dor espontânea das pacientes utilizou-se a EVA (Nixdorf *et al.*, 2002; Ernberg *et al.*, 2011) da seguinte forma: cada paciente recebeu orientação para graduar sua dor diária numa escala representada por uma linha de 100mm sem números, na qual a extremidade da esquerda significava ausência de dor (valor zero) e na outra extremidade a maior dor experimentada pela voluntária (valor dez). As participantes receberam semanalmente as folhas contendo as escalas a serem graduadas, sempre no horário em que apresentassem maior dor. Estas escalas eram recebidas nas semanas de retorno, no que um deles era preenchido com o operado. Destes valores aferidos, foram realizadas médias consideradas como os valores do período em questão.

O limiar de Dor à Pressão (LDP)

A avaliação do LDP foi realizada com o algômetro digital (Kratos®, São Paulo, SP, Brasil), com ponta de 1cm² e aplicação aproximada de 1kgF.cm², perpendicular à superfície da pele, utilizando-se a sequência proposta por Isselée *et al.*, (1998). Este protocolo preconiza que o exame se realize em 2 etapas alternando os músculos e os lados, como segue: 1ª. Etapa: músculo temporal direito, masseter direito, masseter esquerdo e temporal esquerdo; 2ª. Etapa (5 minutos após): músculo temporal esquerdo, masseter esquerdo, masseter direito e temporal direito. Todas as voluntárias foram orientadas para informar o momento exato em que o estímulo crescente exercido pelo algômetro no ponto de análise deixava de ser pressão e provocava sensação dolorosa, momento em que o aparelho era removido, fazendo-se o registro do valor numérico indicado pelo mesmo. Os valores médios obtidos nestas duas aquisições foram considerados para efeito de análise do limiar de dor à pressão.

Eletromiografia de Superfície

A atividade elétrica dos músculos foi avaliada por meio da eletromiografia de superfície (EMGS). O equipamento Miotool 800[®] (Miotec Equipamentos Biomédicos, Porto Alegre, RS, Brasil) registrou os sinais eletromiográficos dos músculos temporal anterior direito (TD) e esquerdo (TE) e masseter direito (MD) e esquerdo (ME) nos tempos experimentais e na condição de contração voluntária máxima, conforme a técnica estabelecida na literatura (Nascimento *et al.*, 2012).

Para a colocação dos eletrodos foi realizada a prova de função em cada um dos músculos, que consistiu na palpação muscular durante a contração isotônica bilateral simultânea, da porção superficial do masseter (no ventre muscular a cerca de 2 cm acima do ângulo da mandíbula) e parte anterior do músculo temporal (próximo ao ângulo lateral superior do supercílio, sobre o ventre muscular) (De La Torre Vera *et al.*, 2012).

Para a aquisição dos dados a voluntária, posicionada confortavelmente numa cadeira com encosto a 90° do solo, foi orientada a ocluir em máxima intercuspidação dental, durante 5 segundos. Para que os músculos ficassem em contração máxima voluntária (isometria muscular), utilizou-se uma lâmina de parafina Parafim M[®] (American National Can TM Chicago, IL, USA), dobrada em 5 partes e colocada bilateralmente na região dos molares.

Foi confeccionado um dispositivo em folha de acetato para cada paciente, utilizando-se linhas de referência anatômicas para definir os pontos de intervenção (ângulo lateral do olho, tragus da orelha e ângulo lateral da mandíbula) com o objetivo de reproduzir a posição mais exata possível na coleta de todos os registros, que foram realizados sempre no mesmo horário, em todos os períodos de aferição (inicial e pós-tratamento) (De La Torre Vera *et al.*, 2012).

A coleta dos dados da EMG foi realizada pelo mesmo examinador devidamente treinado e calibrado, que não tinha conhecimento do grupo a que pertencia a voluntária.

ANÁLISES ESTATÍSTICA

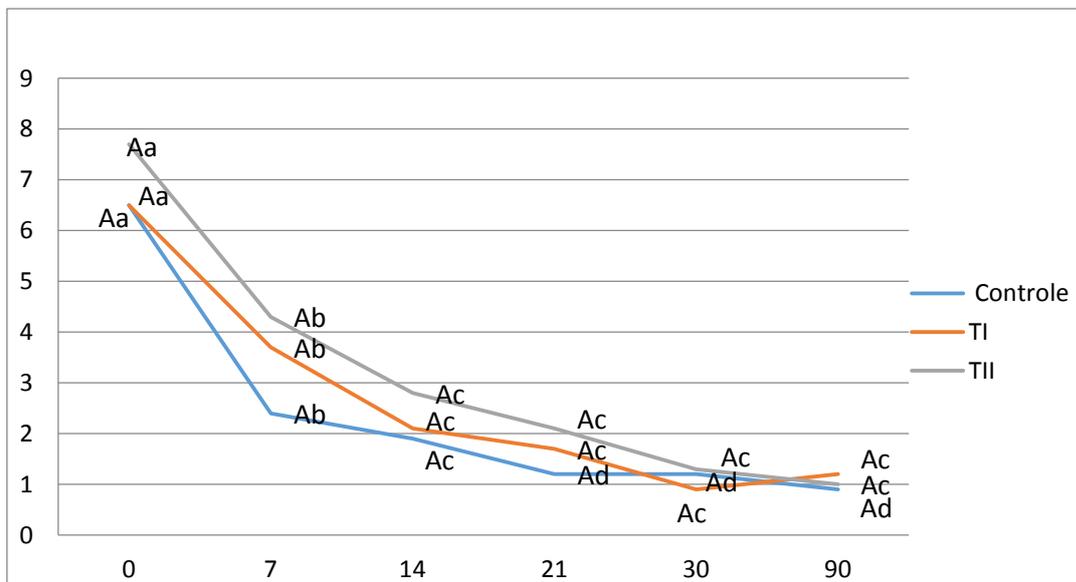
Para os valores obtidos para a Algotmetria foi utilizado o teste estatístico ANOVA de medidas repetidas de três fatores. Os valores foram considerados paramétricos com distribuição normal após análise exploratória. Em todas as análises foi considerado o nível de significância de 5% ($p=0,05$).

Os valores obtidos para EVA e EMGs foram considerados não paramétricos após análise exploratória. Utilizou-se teste ajustados para Modelos Lineares Generalizados, considerando a distribuição gama (forma assimétrica), para medidas repetidas no tempo. Utilizou-se o procedimento GENMOD do programa SAS. Em todas as análises foi considerado o nível de significância de 5% ($p=0,05$).

RESULTADOS

A toxina botulínica, independentemente da dose, diminuiu a dor espontânea no decorrer do experimento, embora não tenha sido registrada uma diferença significativa ($p \leq 0,05$) inter-grupos em nenhum dos períodos de avaliação. Por outro lado, na avaliação intra-grupo, o grupo controle positivo apresentou diferença significativa ($p < 0,05$) nos períodos de avaliação de 0, 7, 14 e 21 dias, porém sem diferenças entre os períodos de 30 e 90 dias. Na avaliação intra-grupo, os grupos TI e TII se comportaram de forma similar, apresentando diferenças significativas ($p < 0,05$) nos períodos de avaliação de 0, 7 e 14 dias, porém sem diferenças entre os períodos de 21, 30 e 90 dias. Os valores obtidos para a EVA em função do tempo e grupo experimental encontram-se na Tabela 1.

Figura 1. Valores da Escala Visual Analógica (EVA) expresso em (mm), em função do grupo e do tempo.



Médias seguidas de letras distintas maiúsculas representa diferença inter-grupo ($p < 0,05$). Médias seguidas de letras distintas minúsculas na representa diferença intra-grupo ($p < 0,05$).

A TxB-A, independentemente da dose, aumentou o limiar de dor no decorrer do experimento em todos os músculos avaliados ($p < 0,05$). Por outro lado, observou-se diferença inter-grupo apenas nos músculos ME (7, 14 e 90 dias) e TE (7 dias), quando comparou-se o grupo tratado com dose alta e o grupo controle positivo ($p < 0,05$). Os valores médios obtidos para limiar de dor à pressão para os músculos estudados encontram-se na Tabela 1.

Tabela 1. Valores da média (desvio padrão) do limiar de dor à pressão (LDP) expresso em kgF.cm^2 , em função do grupo, tempo e músculo avaliado.

MÚSCULO	TEMPO	CONTROLE	TI	TII
TD	0	0,70 (0,24) Aa	0,53 (0,22) Ab	0,50 (0,27) Ab
	7	0,71 (0,24) Aa	0,72 (0,24) Aa	0,56 (0,27) Ab
	14	0,65 (0,26) Aa	0,87 (0,30) Aa	0,75 (0,44) Aab
	21	0,64 (0,25) Aa	0,93 (0,30) Aa	0,81 (0,40) Aab
	30	0,69 (0,24) Aa	0,98 (0,32) Aa	0,98 (0,44) Aa
	90	0,92 (0,32) Aa	1,09 (0,38) Aa	1,02 (0,54) Aa
	MD	0	0,72 (0,20) Aa	0,52 (0,20) Ac
7		0,73 (0,22) Aa	0,65 (0,202) Abc	0,57 (0,30) Abc
14		0,61 (0,21) Aa	0,82 (0,20) Aab	0,72(0,33)A ab
21		0,63 (0,25) Aa	0,84 (0,29) Aab	0,85 (0,39) Aa
30		0,68 (0,21) Aa	0,92 (0,32) Aa	0,89 (0,38) Aa
90		0,79 (0,21) Aa	0,95 (0,39) Aa	0,97 (0,42) Aa
ME		0	0,65 (0,20) Ac	0,51 (0,189) Ac
	7	0,96 (0,12) Ab	0,68 (0,187) ABbc	0,62 (0,315) Bcd
	14	1,08 (0,25) Ab	0,82 (0,20) ABab	0,72 (0,29) Bbc
	21	0,99(0,13) Ab	0,83 (0,27) Aab	0,88 (0,38) Aab
	30	0,99 (0,11) Ab	0,95 (0,25) Aa	0,83 (0,27) Aab
	90	1,52 (0,23) Aa	0,97 (0,37) Ba	0,94 (0,38)Ba
	TE	0	0,68 (0,16) Ac	0,52 (0,22) Ac
7		0,96 (0,12) Ab	0,68 (0,210) ABbc	0,63 (0,35) Bcd
14		0,99 (0,13) Ab	0,90 (0,30) Aab	0,82 (0,51) Abc
21		0,98 (0,10) Ab	0,92 (0,35) Aab	0,93 (0,47) Aab
30		1,00 (0,14) Ab	0,95 (0,31) Aa	0,98 (0,48) Aab
90		1,42 (0,18) Aa	1,10 (0,48) Aa	1,17 (0,69) Aa

Médias seguidas de letras distintas (maiúscula na horizontal e minúsculas na vertical, comparando tempo dentro de cada músculo) diferem entre si ($p < 0,05$).

A aplicação de TxBo-A diminuiu a capacidade de contração voluntária máxima em todos os músculos estudados. Entretanto aos 90 dias, observou-se aumento na atividade eletromiográfica de todos os músculos que receberam dose menores de TxBo-A. Isto não foi observado para o grupo que recebeu dose maior, cujos valores da atividade eletromiográfica em contração voluntária máxima mantiveram-se diminuídos aos 90 dias.

Na comparação inter-grupos observou-se que todos os músculos dos grupos tratados com TxBo-A apresentaram os menores valores eletromiográficos nos 30 dias quando comparados com o grupo controle ($p < 0,05$).

Tabela 2. Valores da média (desvio padrão) de eletromiografia dos músculos estudados sendo (RMS/ μ V) em Contração Voluntária Máxima em função do grupo, tempo e músculo.

MUS	TEM	Controle	TI	TII
		CVM		
ME	0	86,98 (32,45) Bb	220,19(164,80) Aa	222,74(104,49) Aa
	30	92,19(54,15) Aab	36,43 (22,17) Bc	29,26 (33,32) Bb
	90	103,67 (51,51) Aa	97,09(109,19) Ab	41,59 (22,53) Bb
MD	0	85,49 (41,21) Ba	159,00(100,15) Aa	213,83 (95,89) Aa
	30	90,56 (71,05) Ba	36,23 (21,49) Ab	28,55 (35,91) Ab
	90	88,91 (58,51) Aa	129,92(149,18) Aa	36,40 (26,43) Bb
TE	0	98,34 (49,25) Aa	124,58 (103,37) Aa	112,25 (36,02) Aa
	30	109,86(73,14) Aa	37,34 (23,23) Bb	31,90 (34,77) Bb
	90	89,92 (35,07) Aa	116,82(115,58) Aa	52,29 (33,05) Bb
TD	0	119,36 (71,18) Aa	116,96(56,541) Aa	131,75 (89,45) Aa
	30	113,79 (68,15) Aa	46,02 (30,66) Bb	29,50 (32,08) Bc
	90	106,29 (53,27) Aa	94,92 (54,88) Aa	47,51 (23,075) Bb

Médias seguidas de letras distintas (maiúscula na horizontal e minúsculas na vertical, comparando tempo dentro de cada músculo) diferem entre si ($p < 0,05$)

DISCUSSÃO

O principal achado deste estudo foi que a toxina botulínica é capaz de controlar a dor crônica relacionada à DTM miogênica durante 90 dias, nas doses estudadas. Isto foi observado na redução do relato da dor espontânea e no aumento do limiar de dor apresentados pelos pacientes dos grupos tratados.

A TxBo-A têm sido utilizada para controlar distúrbios musculares dolorosos causados pela hiperatividade muscular. (Freund *et al.*, 2000; von Lindern *et al.*, 2003; Kurtoglu *et al.*, 2008; Guarda-Nardini *et al.*, 2012). Entretanto, não encontramos estudos que respaldassem os mesmos efeitos para doses menores de TxBo-A. Isto é mais evidente quando se tratam de estudos envolvendo a dor crônica na DTM. De modo geral, os autores assumem que a relação dose-efeito é um fator importante no controle da dor, ou seja, que doses maiores são necessárias para controlar a dor, considerando que doses maiores aumentariam a efetividade da droga pela maior quantidade de fibras musculares envolvidas (Clark, 2003; Dressler *et al.*, 2005; Clark *et al.*, 2007; Ramirez-Castaneda *et al.*, 2013). Isto não ocorreu no presente experimento, uma vez que, houve semelhança entre os grupos tanto no relato da dor espontânea quanto no aumento do limiar de dor à pressão. Isto se reveste de particular importância, pois a diminuição das doses do fármaco poderá representar menor possibilidade de efeitos colaterais, como é o caso da fraqueza regional temporária dos músculos tratados, observada no grupo que recebeu dose maior.

Da mesma forma, nenhum trabalho citado na literatura se preocupou em correlacionar o relato espontâneo de dor com o limiar de dor do paciente. Este último pode ser estudado através de algometria, que permite perceber, com precisão numérica, até que ponto a pressão exercida refere-se ou não à dor. Um estudo que investigou a dor à pressão (Freund *et al.*,

2000) não utilizou algometria, mas o relato dor à palpação. Este método de avaliação de dor também pode ser considerado válido para quantificar o limiar de dor à pressão, mas exige uma calibração rigorosa dos examinadores, fato este que não é relatado pelos autores no seu trabalho.

Aqui, nós nos preocupamos não apenas em padronizar o método da pressão exercida, mas principalmente, em definir exatamente a localização dos pontos a serem examinados. Para esta padronização utilizamos folhas de acetato individualizadas para cada paciente, com as marcações dos pontos de aplicação na face da voluntária, o que permitiu localizar, com precisão, as áreas a serem avaliadas.

Da mesma forma, a aplicação dos protocolos, foi realizado por profissionais treinados e calibrados previamente para que não ocorressem vieses importantes na obtenção dos resultados. Ainda é necessário ressaltar que o armazenamento, a manipulação, a reconstituição e a distribuição das doses nas seringas de aplicação foram feitas por um dos operadores, previamente treinado para este fim, diferente daqueles que aplicaram os protocolos. A aplicação da toxina nos pacientes foi sempre executada por um segundo operador, treinado e capacitado previamente para esta atividade. E ainda um terceiro operador foi quem avaliou e compilou as variáveis de desfecho. Também as voluntárias, exceto as do grupo controle, desconheciam as doses que estavam recebendo. Acreditamos que estes fatores tenham diminuído sensivelmente a influência de vieses na condução deste ensaio clínico.

Trabalhos da literatura se preocuparam em controlar os fatores confundentes das variáveis de desfecho. Neste ensaio clínico, todas as pacientes foram randomizadas mediante uma equalização da amostragem realizada previamente com exame de ultrassonografia dos músculos estudados (Serra *et al.*, 2008). Isto significa que todos os grupos tinham números

equivalentes de voluntárias com maior ou menor espessura muscular. Este fato pode ser imprescindível quando se propõe avaliar a influencia da dosagem no efeito muscular da TxBo-A. Se um dos grupos apresentasse voluntárias com espessura muscular maior do que outro, provavelmente haveria viés nos resultados. Não se encontrou nenhum trabalho na literatura que tenha se preocupado com este detalhe. Consideramos ser também este um fator positivo do trabalho.

Outro fator positivo do trabalho foi a seleção da amostra. A partir de 521 pacientes, de ambos os gêneros, apresentando dentes ou não e com condições diversas da população que se pretendia padronizar, selecionaram-se voluntárias do gênero feminino com critérios que assegurassem uma amostragem o mais padronizada possível. Por causa da alta prevalência de DTM em mulheres (Warren *and* Fried, 2001) optou-se pelo gênero feminino. Também, existem polimorfismos genéticos determinante de DTM que foram encontrados em receptores de estrógenos, e que podem justificar esta opção (Ribeiro-Dasilva *et al.*, 2009; Meloto *et al.*, 2011, 2015).

Algumas participantes, embora se enquadrassem nos critérios de inclusão, não concordaram em receber os tratamentos, e, ainda na fase de triagem, foram substituídas. Apesar de uma certa resistência das voluntárias em realizar os tratamentos propostos, aquelas que aderiam ao tratamentos permaneceram até o final do experimento, provavelmente por terem percebido os resultados positivos inerentes aos três tratamentos.

Os critérios de exclusão foram consistentes, e a amostra foi coerente com o cálculo amostral observado na literatura. Na verdade, o nível de heterogeneidade adotado pela literatura pertinente, que adota 91% nível de confiança, determina que grupos com 15 participantes é capaz de estabelecer confiabilidade nos valores encontrados para as variáveis

de desfecho. O presente ensaio clínico contou com 20 voluntárias, e nenhuma desistiu do experimento.

Mesmo que praticamente todas as participantes já tivessem realizado outras modalidades de intervenções para controlar a dor de DTM (placa oclusal, tens, medicamentos, acupuntura e fisioterapia) sem sucesso, nenhuma estava sob tratamento no início do experimento. E assim permaneceram até fosse finalizado.

Algumas participantes que permaneceram no experimento, de ambos os grupos que receberam TxBo-A, relataram que a dor aumentou no primeiro dia após aplicação. Consideramos que isto é um efeito pós-operatório previsível, pois a toxina botulínica tem total ação após 14 dias de aplicação. Como a área injetada já apresentava dor, provavelmente houve uma maior sensibilização da área, que perdurou até que a TxBo-A iniciasse seu efeito. Por isso foi aconselhado às voluntárias que aplicassem gelo nas regiões injetadas durante o período de 24 horas após a aplicação. Isto, pode ser constatado de certa maneira, no controle da dor na fase inicial do pós-operatório, como na diminuição da dor espontânea aos sete dias da aplicação. A fraqueza regional temporária nos músculos tratados pela TxBo-A foi observada na segunda semana de tratamento. Este efeito era esperado e é comum em aplicações da TxBo-A na musculatura mastigatória (Kurtoglu *et al.*, 2008).

Alguns efeitos colaterais leves ocorreram durante o estudo. Alteração no sorriso e relatos de dor de cabeça foram observados em duas pacientes. Isto possivelmente ocorreu por migração da TxBo-A para músculos não planejados, o que depende de diversos fatores, como, compressão da área aplicada, propagação da TxBo-A através da via axonal neural ou por transporte hematogênico (Ramirez-Castaneda *et al.*, 2013). As aplicações musculares foram

bem controladas, onde os locais de punção foram criteriosamente estabelecidos mediante o protocolo preconizado (Barbosa & Barbosa, 2017).

Considera-se que, uma vez injetada, a TxBo-A liga-se a terminal nervoso em cerca de 90 minutos; a partir de daí ocorre sua internalização na célula e inicia-se o processo de clivagem das proteínas relacionadas à liberação da acetilcolina na fenda sináptica. Este fato pode ser dose dependente, uma vez que, quanto maior a dosagem utilizada, maior o número de fibras neuronais envolvidas; e conseqüentemente, mais longo será o seu efeito. O montante da toxina que não adentrou à fibra nervosa, será metabolizado pelo organismo. As vias metabólicas da TxBo-A ainda não estão devidamente elucidadas, mas, aparentemente, estabelecem relação direta com a proteólise de degradação das cadeias polipeptídicas da molécula (Sposito, 2009).

Pode ser argumentada a hipótese de que o número de punções interferem na efetividade da TxBo-A sobre as fibras musculares (Clark, 2003; Clark *et al.*, 2007). No entanto o número de punções do experimento foi padronizado em ambos os grupos tratados. Consideramos que cinco pontos de aplicação para masseter superficial e para o temporal anterior admitiu boa distribuição da TxBo-A.

Os cuidados no posicionamento dos eletrodos, no paciente durante a eletromiografia, bem como a instalação do aparelho eletromiográfico, permitiram a obtenção dados eletromiográficos precisos, o que definiu confiabilidade metodológica para confirmar os resultados encontrados.

A atividade eletromiográfica do grupo que recebeu dose menor voltou ao seu valor de normalidade aos 90 dias pós-operatórios. Isto não ocorreu com o grupo que recebeu dose maior da TxBo-A. No entanto, embora a atividade eletromiográfica tenha aumentado aos 90

dias no grupo que recebeu dose menor, os valores eletromiográficos ainda permaneceram diminuídos em relação aos que foram obtidos no *baseline*. Isto poderia explicar porque a dor não retornou neste período. Ainda é possível considerar que o efeito nociceptivo da TxBo-A pode estar relacionado à sua ação sobre mediadores inflamatórios, como substância P e glutamato (Ernberg *et al.*, 2011). Aparentemente a sua ação no controle da dor não se limita à sua atuação colinérgica apenas, mas também a sua atuação anti-inflamatória.

Considera-se que bloqueio neuronal da TxBo-A não exerce qualquer influência na produção da acetilcolina, o que torna reversível seu efeito, que depende invariavelmente da capacidade de recuperação e brotamento da fibra neuronal, confirmado pelo indicativo esforço natural de reinervação da área afetada. Este evento foi mais evidente no grupo que recebeu dose menor. O restabelecimento da atividade muscular foi bem evidenciada aos 90 dias de tratamento. Isto provavelmente devido à maior quantidade de brotamentos neuronais ocorrido nestes sítios bloqueados pela TxBo-A. A reinervação natural, garantindo a reversibilidade do processo, foi evidente neste grupo, mas não presente no grupo que recebeu dose maior de TxBo-A.

O desconforto causado pela perda da força muscular foi um efeito consequente, mas que deve ser evitado na medida do possível. A fraqueza muscular transitória, assim como náusea, prurido, dificuldade na mastigação ou deglutição tem sido relatados em outros experimentos na literatura que utilizaram doses intermediárias às preconizadas em este ensaio clínico (Freund *et al.*, 2000; Kurtoglu *et al.*, 2008; Ernberg *et al.*, 2011).

Quando usamos doses menores de TxBo-A, reduzimos não apenas a dor muscular, mas diminuí o ônus do tratamento, uma vez que se trata de um produto oneroso. Isto sem promover alterações consideráveis na força muscular. O total de unidades usadas no grupo

que recebeu dose maior foi de 200U, enquanto que as voluntárias do grupo de dose menor, receberam um total de 80U; ou seja, menos do que a metade do outro grupo. Isto significa que é possível obter controle da dor por um período mínimo de 90 dias, recuperação da atividade muscular e competência de contração, diminuindo os efeitos colaterais a um custo reduzido, aplicando doses baixas de TxBo-A na dor miogênica.

Acreditamos que uma complementação a este ensaio clínico deva ser feita, considerando mais dois grupos: um utilizando placebo, com injeção de soro fisiológico nos mesmos protocolos de uso da TxBo-A; e outro aplicando as doses mais comumente sugeridas na literatura. Estas doses geralmente estão entre a dose menor e a maior do presente ensaio clínico. A adição desses dos grupos daria uma consistência maior para nosso experimento, pois, com um grupo controle negativo (soro fisiológico) seria descartada a possibilidade de que a eficácia da toxina botulínica no controle da dor não é simplesmente um efeito placebo. E quando aplicadas doses intermediárias às doses que foram utilizadas em nosso ensaio clínico, fortalecemos a teoria de que, aplicações de doses mais baixas das que são frequentemente relatadas na literatura são capazes de produzir efeitos positivos almejados no controle da dor crônica na DTM miogênica.

CONCLUSÕES

- A TxBo-A foi eficaz na redução dor crônica miogênica relacionada à DTM, independentemente da doses utilizada.
- As duas dosagens de TxBo-A foram eficazes no aumento do limiar de dor a pressão.
- A TxBo-A aplicada em dose menor, ao contrário da aplicada em dose maior, admitiu a recomposição da contração muscular no terceiro mês de aplicação.

REFERÊNCIAS

1. Albergaria-Barbosa JR, Rizzatti-Barbosa CM. Toxina Botulínica em odontologia. São Paulo: Elsevier, 2017.
2. Carrara SV, César P, Conti R, Barbosa JS. Termo do 1º Consenso em Disfunção Temporomandibular e Dor Orofacial. 2010;15(3):114–20.
3. Chen Y-W, Chiu Y-W, Chen C-Y, Chuang S-K. Botulinum toxin therapy for temporomandibular joint disorders: a systematic review of randomized controlled trials. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2015;44:1018–26.
4. Clark GT. The management of oromandibular motor disorders and facial spasms with injections of botulinum toxin. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2003;14(4):727–48.
5. Clark GT, Stiles A, Lockerman LZ, Gross SG. A Critical Review of the Use of Botulinum Toxin in Orofacial Pain Disorders. *Dent Clin North Am*. 2007;51(1):245–61.
6. Colhado OCG, Boeing M, Ortega LB. Botulinum Toxin in Pain Treatment. *Brazilian J Anesthesiol*. 2009;59(3):366–81.
7. Conti PCR, De Alencar EN, Da Mota Corrêa AS, Lauris JRP, Porporatti AL, Costa YM. Behavioural changes and occlusal splints are effective in the management of masticatory myofascial pain: A short-term evaluation. *J Oral Rehabil*. 2012;39(10):754–60.
8. Daif ET. Correlation of splint therapy outcome with the electromyography of masticatory muscles in temporomandibular disorder with myofascial pain. *Acta Odontol Scand*. 2012;70(1):72–7.
9. Dall’Antonia M, Netto R. Jaw muscles myofascial pain and botulinum toxin. *Rev Dor*. 2013;14(1):52–7.
10. Dressler D, Saberi FA, Barbosa ER. Botulinum toxin: mechanisms of action. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005;63(1):180–5.
11. Ernberg M, Hedenberg-Magnusson B, List T, Svensson P. Efficacy of botulinum toxin type A for treatment of persistent myofascial TMD pain: A randomized, controlled, double-blind multicenter study. *Pain. International Association for the Study of Pain*; 2011;152(9):1988–96.

12. De Figueiredo VMG, Cavalcanti AL, De Farias ABL, Do Nascimento SR. Prevalência de sinais, sintomas e fatores associados em portadores de disfunção temporomandibular. *Acta Sci - Health Sci.* 2009;31(2):159–63.
13. Freund B, Schwartz M, Symington JM. Botulinum toxin: new treatment for temporomandibular disorders. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2000;38(5):466–71.
14. Garcia-Ruiz PJ. Aplicaciones de la toxina botulínica en Neurología. *Med Clin (Barc).* 2013;141(1):33–6.
15. Guarda-Nardini L, Manfredini D, Salamone M, Salmaso L, Tonello S, Ferronato G. Efficacy of botulinum toxin in treating myofascial pain in bruxers: A controlled placebo pilot study. *Cranio.* 2008;26(2):126–35.
16. Guarda-Nardini L, Stecco A, Stecco C, Masiero S, Manfredini D. Myofascial pain of the jaw muscles: comparison of short-term effectiveness of botulinum toxin injections and fascial manipulation technique. *Cranio.* 2012 Apr;30(2):95–102.
17. Ho KY, Tan KH. Botulinum toxin A for myofascial trigger point injection: A qualitative systematic review. *Eur J Pain.* 2007;11(5):519–27.
18. Isselée H, De Laat A, Bogaerts K, Lysens R. Short-term reproducibility of pressure pain thresholds in masticatory muscles measured with a new algometer. *J Orofac Pain.* 1998;12(3):203–9.
19. Janal MN, Raphael KG, Nayak S, Klausner J. Prevalence of myofascial temporomandibular disorder in US community women. *J Oral Rehabil.* 2008;35(11):801–9.
20. Kurtoglu C, Gur OH, Kurkcu M, Sertdemir Y, Guler-Uysal F, Uysal H. Effect of Botulinum Toxin-A in Myofascial Pain Patients With or Without Functional Disc Displacement. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008;66(8):1644–51.
21. De la Torre Canales G, Manfredini D, Grillo CM, Guarda-Nardini L, Machado Gonçalves L, Rizzatti Barbosa CM. Therapeutic effectiveness of a combined counseling plus stabilization appliance treatment for myofascial pain of the jaw muscles: A pilot study. *Cranio.* 2016 Apr 7;1–7.
22. De La Torre Vera RM, Grillo CM, Sousa MLR, Berzin F. La acupuntura puede alterar los patrones musculares del bruxismo. *Rev Int Acupunt. Elsevier;* 2012;6(4):144–50.

23. LeResche L, Dworkin SF, Wilson L, Ehrlich KJ. Effect of temporomandibular disorder pain duration on facial expressions and verbal report of pain. *Pain*. 1992 Dec;51(3):289–95.
24. von Lindern JJ. Type A botulinum toxin in the treatment of chronic facial pain associated with temporo-mandibular dysfunction. *Acta Neurol Belg*. 2001 Mar;101(1):39–41.
25. von Lindern JJ, Niederhagen B, Bergé S, Appel T. Type A botulinum toxin in the treatment of chronic facial pain associated with masticatory hyperactivity. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003 Jul;61(7):774–8.
26. Matilde M, Sposito DM. Toxina Botulínica do Tipo A : mecanismo de ação Botulinic Toxin Type A : action mechanism. *Acta Fisiatr*. 2009;16(1):25–37.
27. Meloto CB, Segall SK, Smith S, Parisien M, Shabalina SA, Rizzatti-Barbosa CM, et al. COMT gene locus: new functional variants. *Pain*. 2015;156(10):2072–83.
28. Meloto CB, Serrano PO, Ribeiro-Dasilva MC, Rizzatti-Barbosa CM. Genomics and the new perspectives for temporomandibular disorders. *Arch Oral Biol*. 2011;56(11):1181–91.
29. Mense S. Neurobiological basis for the use of botulinum toxin in pain therapy. *J Neurol*. 2004;251 Suppl :I1–7.
30. Michelotti A, Iodice G, Vollaro S, Steenks MH, Farella M. Evaluation of the short-term effectiveness of education versus an occlusal splint for the treatment of myofascial pain of the jaw muscles. *J Am Dent Assoc*. 2012;143(1):47–53.
31. Nascimento G, Cunha D, Quiroz F, Floresta C, Do C, Muscles THE, et al. Eletromiografia de superfície do músculo masseter durante a mastigação: uma revisão sistemática; Surface electromyography of the masseter muscle during chewing: *Rev CEFAC*. 2012;33(4):725–31.
32. Nixdorf DR, Heo G, Major PW. Randomized controlled trial of botulinum toxin A for chronic myogenous orofacial pain. *Pain*. 2002;99(3):465–73.
33. Ramirez-Castaneda J, Jankovic J, Comella C, Dashtipour K, Fernandez HH, Mari Z. Diffusion, spread, and migration of botulinum toxin. *Mov Disord*. 2013;28(13):1775–83.

34. Ribeiro-Dasilva MC, Peres Line SR, Leme Godoy dos Santos MC, Arthuri MT, Hou W, Fillingim RB, et al. Estrogen Receptor- α Polymorphisms and Predisposition to TMJ Disorder. *J Pain*. 2009;10(5):527–33.
35. Schwartz M, Freund B. Treatment of temporomandibular disorders with botulinum toxin. *Clin J Pain [Internet]*. 2002;18(6 Suppl):S198–203.
36. Scrivani SJ, Keith DA, Kaban LB. Temporomandibular disorders. *N Engl J Med*. 2008;359(25):2693–705.
37. Serra MD, Duarte Gavião MB, dos Santos Uchôa MN. The Use of Ultrasound in the Investigation of the Muscles of Mastication. *Ultrasound Med Biol*. 2008;34(12):1875–84.
38. Sidebottom AJ, Patel AA, Amin J. Botulinum injection for the management of myofascial pain in the masticatory muscles. A prospective outcome study. *Br J Oral Maxillofac Surg. British Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*; 2013;51(3):199–205.
39. Unno EK, Sakata RK, Issy AM. [Comparative study between botulin toxin and bupivacaine for triggering-points infiltration in chronic myofascial syndrome.]. *Rev Bras Anesthesiol*. 2005 Apr;55(2):250–5.
40. Warren MP, Fried JL. Temporomandibular disorders and hormones in women. *Cells Tissues Organs*. 2001;169(3):187–92.
41. Wieckiewicz M, Boening K, Wiland P, Shiau Y-Y, Paradowska-Stolarz A. Reported concepts for the treatment modalities and pain management of temporomandibular disorders. *J Headache Pain*. 2015;16(1):106.

CONCLUSÕES

- A TxBo-A foi eficaz na redução dor crônica miogênica relacionada à DTM, independentemente da doses utilizada.
- As duas dosagens de TxBo-A foram eficazes no aumento do limiar de dor a pressão.
- A TxBo-A aplicada em dose menor, ao contrário da aplicada em dose maior, admitiu a recomposição da contração muscular no terceiro mês de aplicação.

REFERÊNCIAS

1. Albergaria-Barbosa JR, Rizzatti-Barbosa CM. Toxina Botulínica em odontologia. São Paulo: Elsevier, 2017.
2. Carrara SV, César P, Conti R, Barbosa JS. Termo do 1º Consenso em Disfunção Temporomandibular e Dor Orofacial. 2010;15(3):114–20.
3. Chen Y-W, Chiu Y-W, Chen C-Y, Chuang S-K. Botulinum toxin therapy for temporomandibular joint disorders: a systematic review of randomized controlled trials. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2015;44:1018–26.
4. Clark GT. The management of oromandibular motor disorders and facial spasms with injections of botulinum toxin. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2003;14(4):727–48.
5. Clark GT, Stiles A, Lockerman LZ, Gross SG. A Critical Review of the Use of Botulinum Toxin in Orofacial Pain Disorders. *Dent Clin North Am.* 2007;51(1):245–61.
6. Colhado OCG, Boeing M, Ortega LB. Botulinum Toxin in Pain Treatment. *Brazilian J Anesthesiol.* 2009;59(3):366–81.
7. Conti PCR, De Alencar EN, Da Mota Corrêa AS, Lauris JRP, Porporatti AL, Costa YM. Behavioural changes and occlusal splints are effective in the management of masticatory myofascial pain: A short-term evaluation. *J Oral Rehabil.* 2012;39(10):754–60.
8. Daif ET. Correlation of splint therapy outcome with the electromyography of masticatory muscles in temporomandibular disorder with myofascial pain. *Acta Odontol Scand.* 2012;70(1):72–7.
9. Dall’Antonia M, Netto R. Jaw muscles myofascial pain and botulinum toxin. *Rev Dor.* 2013;14(1):52–7.

10. Dressler D, Saberi FA, Barbosa ER. Botulinum toxin: mechanisms of action. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005;63(1):180–5.
11. Ernberg M, Hedenberg-Magnusson B, List T, Svensson P. Efficacy of botulinum toxin type A for treatment of persistent myofascial TMD pain: A randomized, controlled, double-blind multicenter study. *Pain. International Association for the Study of Pain*; 2011;152(9):1988–96.
12. De Figueiredo VMG, Cavalcanti AL, De Farias ABL, Do Nascimento SR. Prevalência de sinais, sintomas e fatores associados em portadores de disfunção temporomandibular. *Acta Sci - Heal Sci*. 2009;31(2):159–63.
13. Freund B, Schwartz M, Symington JM. Botulinum toxin: new treatment for temporomandibular disorders. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2000;38(5):466–71.
14. Garcia-Ruiz PJ. Aplicaciones de la toxina botulínica en Neurología. *Med Clin (Barc)*. 2013;141(1):33–6.
15. Guarda-Nardini L, Manfredini D, Salamone M, Salmaso L, Tonello S, Ferronato G. Efficacy of botulinum toxin in treating myofascial pain in bruxers: A controlled placebo pilot study. *Cranio - J Craniomandib Pract*. 2008;26(2):126–35.
16. Guarda-Nardini L, Stecco A, Stecco C, Masiero S, Manfredini D. Myofascial pain of the jaw muscles: comparison of short-term effectiveness of botulinum toxin injections and fascial manipulation technique. *Cranio*. 2012 Apr;30(2):95–102.
17. Ho KY, Tan KH. Botulinum toxin A for myofascial trigger point injection: A qualitative systematic review. *Eur J Pain*. 2007;11(5):519–27.
18. Isselée H, De Laat A, Bogaerts K, Lysens R. Short-term reproducibility of pressure pain thresholds in masticatory muscles measured with a new algometer. *J Orofac Pain*. 1998;12(3):203–9.

19. Janal MN, Raphael KG, Nayak S, Klausner J. Prevalence of myofascial temporomandibular disorder in US community women. *J Oral Rehabil.* 2008;35(11):801–9.
20. Kurtoglu C, Gur OH, Kurkcu M, Sertdemir Y, Guler-Uysal F, Uysal H. Effect of Botulinum Toxin-A in Myofascial Pain Patients With or Without Functional Disc Displacement. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008;66(8):1644–51.
21. De la Torre Canales G, Manfredini D, Grillo CM, Guarda-Nardini L, Machado Gonçalves L, Rizzatti Barbosa CM. Therapeutic effectiveness of a combined counseling plus stabilization appliance treatment for myofascial pain of the jaw muscles: A pilot study. *Cranio.* 2016 Apr 7;1–7.
22. De La Torre Vera RM, Grillo CM, Sousa MLR, Berzin F. La acupuntura puede alterar los patrones musculares del bruxismo. *Rev Int Acupunt. Elsevier;* 2012;6(4):144–50.
23. LeResche L, Dworkin SF, Wilson L, Ehrlich KJ. Effect of temporomandibular disorder pain duration on facial expressions and verbal report of pain. *Pain.* 1992 Dec;51(3):289–95.
24. von Lindern JJ. Type A botulinum toxin in the treatment of chronic facial pain associated with temporo-mandibular dysfunction. *Acta Neurol Belg.* 2001 Mar;101(1):39–41.
25. von Lindern JJ, Niederhagen B, Bergé S, Appel T. Type A botulinum toxin in the treatment of chronic facial pain associated with masticatory hyperactivity. *J Oral Maxillofac Surg .* 2003 Jul;61(7):774–8.
26. Matilde M, Sposito DM. Toxina Botulínica do Tipo A : mecanismo de ação Botulinic Toxin Type A : action mechanism. *Acta Fisiatr.* 2009;16(1):25–37.

27. Meloto CB, Segall SK, Smith S, Parisien M, Shabalina SA, Rizzatti-Barbosa CM, et al. COMT gene locus: new functional variants. *Pain*. 2015;156(10):2072–83.
28. Meloto CB, Serrano PO, Ribeiro-Dasilva MC, Rizzatti-Barbosa CM. Genomics and the new perspectives for temporomandibular disorders. *Arch Oral Biol*. 2011;56(11):1181–91.
29. Mense S. Neurobiological basis for the use of botulinum toxin in pain therapy. *J Neurol*. 2004;251 Suppl :I1–7.
30. Michelotti A, Iodice G, Vollaro S, Steenks MH, Farella M. Evaluation of the short-term effectiveness of education versus an occlusal splint for the treatment of myofascial pain of the jaw muscles. *J Am Dent Assoc*. 2012;143(1):47–53.
31. Nascimento G, Cunha D, Quiroz F, Floresta C, Do C, Muscles THE, et al. Eletromiografia de superfície do músculo masseter durante a mastigação: uma revisão sistemática; Surface electromyography of the masseter muscle during chewing: *Rev CEFAC*. 2012;33(4):725–31.
32. Nixdorf DR, Heo G, Major PW. Randomized controlled trial of botulinum toxin A for chronic myogenous orofacial pain. *Pain*. 2002;99(3):465–73.
33. Ramirez-Castaneda J, Jankovic J, Comella C, Dashtipour K, Fernandez HH, Mari Z. Diffusion, spread, and migration of botulinum toxin. *Mov Disord*. 2013;28(13):1775–83.
34. Ribeiro-Dasilva MC, Peres Line SR, Leme Godoy dos Santos MC, Arthuri MT, Hou W, Fillingim RB, et al. Estrogen Receptor- α Polymorphisms and Predisposition to TMJ Disorder. *J Pain*. 2009;10(5):527–33.
35. Schwartz M, Freund B. Treatment of temporomandibular disorders with botulinum toxin. *Clin J Pain*. 2002;18(6 Suppl):S198–203.

36. Scrivani SJ, Keith DA, Kaban LB. Temporomandibular disorders. *N Engl J Med.* 2008;359(25):2693–705.
37. Serra MD, Duarte Gavião MB, dos Santos Uchôa MN. The Use of Ultrasound in the Investigation of the Muscles of Mastication. *Ultrasound Med Biol.* 2008;34(12):1875–84.
38. Sidebottom AJ, Patel AA, Amin J. Botulinum injection for the management of myofascial pain in the masticatory muscles. A prospective outcome study. *Br J Oral Maxillofac Surg. British Association of Oral and Maxillofacial Surgeons;* 2013;51(3):199–205.
39. Unno EK, Sakata RK, Issy AM. [Comparative study between botulin toxin and bupivacaine for triggering-points infiltration in chronic myofascial syndrome.]. *Rev Bras Anesthesiol.* 2005 Apr;55(2):250–5.
40. Warren MP, Fried JL. Temporomandibular disorders and hormones in women. *Cells Tissues Organs.* 2001;169(3):187–92.
41. Wieckiewicz M, Boening K, Wiland P, Shiau Y-Y, Paradowska-Stolarz A. Reported concepts for the treatment modalities and pain management of temporomandibular disorders. *J Headache Pain. The Journal of Headache and Pain;* 2015;16(1):106.



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS



CERTIFICADO

O Comitê de Ética em Pesquisa da FOP-UNICAMP certifica que o projeto de pesquisa "Eficácia de diferentes doses de toxina botulínica tipo A no tratamento da dor crônica presente na disfunção temporomandibular", protocolo nº 090/2014, dos pesquisadores YEIDY NATALLIA ALVAREZ PINZON e CÉLIA MARISA RIZZATTI BARBOSA, satisfaz as exigências do Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde para as pesquisas em seres humanos e foi aprovado por este comitê em 27/02/2015.

The Ethics Committee in Research of the Piracicaba Dental School, University of Campinas, certify that the project "Efficacy of different doses of botulinum toxin type A in the treatment of chronic pain present in temporomandibular disorders", register number: 090/2014, of YEIDY NATALLIA ALVAREZ PINZON and CÉLIA MARISA RIZZATTI BARBOSA, comply with the recommendations of the National Health Council – Ministry of Health of Brazil for research in human subjects and therefore was approved by this committee on Feb 27, 2015.


Prof. Fernanda Mitori Pascon

Secretária
CEP/FOP/UNICAMP


Prof. Jacks Jorge Junior
Coordenador
CEP/FOP/UNICAMP

Nota: O título do protocolo aparece como fornecido pelos pesquisadores, sem qualquer edição.
Notice: The title of the project appears as provided by the authors, without editing.