

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA

CAROLINE FERNANDES DA COSTA
VANESSA CANDIDO PONTES DA SILVA



**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DAS REVISÕES
SISTEMÁTICAS SOBRE APLICAÇÃO DA TOXINA BOTULÍNICA NO
TRATAMENTO DAS DISFUNÇÕES TEMPOROMANDIBULARES**

MACEIÓ-AL

2021.1

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA

CAROLINE FERNANDES DA COSTA
VANESSA CANDIDO PONTES DA SILVA

The coat of arms of the University of Alagoas is centered on the page. It features a shield with a blue upper section containing three white fish swimming to the right. The lower section is white and contains a red torch with a blue flame. Above the shield are three red flames, and below it are two red flames. A red ribbon at the bottom of the shield contains the Latin motto "SCIENTIA AD SAPIENTIAM" in white capital letters.

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DAS REVISÕES
SISTEMÁTICAS SOBRE APLICAÇÃO DA TOXINA BOTULÍNICA NO
TRATAMENTO DAS DISFUNÇÕES TEMPOROMANDIBULARES**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Odontologia da
Universidade Federal de Alagoas, como parte dos requisitos para conclusão
do curso de Bacharel em Odontologia.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Viana Bessa Nogueira

MACEIÓ-AL

2021.1

Catálogo na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecária: Taciana Sousa dos Santos – CRB-4 – 2062

C837a Costa, Caroline Fernandes da.

Avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas sobre aplicação da toxina botulínica no tratamento das disfunções temporomandibulares / Caroline Fernandes da Costa, Vanessa Candido Pontes da Silva. – 2022.

69 f. : il. color.

Orientador: Ricardo Viana Bessa Nogueira.

Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Odontologia) – Universidade Federal de Alagoas. Faculdade de Odontologia. Maceió, 2022 .

Bibliografia: f. 35-38.

Anexos: 40-69.

1. Disfunção temporomandibular. 2. Toxinas botulínicas. 3. Revisão sistemática. I. Silva, Vanessa Candido Pontes da. II. Título.

CDU: 616.314

AGRADECIMENTOS DO TCC

Agradecemos primeiramente a Deus por nos possibilitar chegar a esse momento. Aos nossos pais Creuza, Evandro, Everaldo e Luzineide, que são exemplos de perseverança e não medem esforços para que nossos sonhos sejam realizados. Por todo amor, e por sempre serem nossos portos seguros, nos ensinando e fortalecendo o valor e a importância dos estudos. Hoje estamos colhendo os frutos, portanto essa vitória dedicamos à vocês.

Aos nossos irmãos Gabrielle, Bruno, Indyra e Felipe por estarem sempre presente em nossa jornada, pelas palavras de encorajamento e amparo nos momentos necessários. Ao Belnônio e ao Júlio, nossos companheiros de vida, por todo o apoio, amor e compreensão ao longo dessa jornada.

Às amigas, que conquistamos e convivemos durante esse período tão importante de nossas vidas, tenham certeza, que vocês tornaram nossos dias mais fáceis e alegres. Em especial, Elizabeth, Luana, Karine, Islane Caroline, Sara, Marcus, Lara e Larissa.

À Universidade Federal de Alagoas, obrigada por ter nos recebido de braços abertos e nos proporcionar dias de muito aprendizado, temos orgulho em dizer que fazemos parte desse lugar. À todo corpo docente da FOUFAL, bem como aos servidores da nossa amada clínica, por sempre serem solícitos e empenhados a nos ajudar frente às dificuldades.

Ao nosso Orientador, Ricardo Bessa, não temos palavras para agradecer a sua disponibilidade, paciência e todo o conhecimento transmitido durante este caminho, levaremos os aprendizados para nossas vidas. Como também à Prof^ª. Dr^ª. Janaína Salmos por nos auxiliar no amadurecimento científico.

À banca, Prof^ª. Dr^ª Janaína Salmos e Prof. Dr. Valtuir Barbosa por aceitarem fazer parte da realização dessa etapa em nossa caminhada nesta faculdade.

Por fim, agradecemos aos nossos familiares e amigos, que interferiram indiretamente, mas nos deram apoio e incentivo constante. Obrigada por acreditar no nosso potencial!

RESUMO

Introdução: As disfunções temporomandibulares são patologias que se manifestam com sintomatologia dolorosa e podem acarretar na degeneração da articulação temporomandibular, cujo tratamento baseia-se no controle dos sintomas. A toxina botulínica tem ganhado destaque por ser uma estratégia terapêutica não invasiva e reversível, sendo amplamente utilizada por apresentar um desempenho significativo para tratar distúrbios de hiperatividade muscular. Entretanto, seu uso para tratamento de disfunções temporomandibulares ainda é considerado uma ferramenta de uso *off-label*.

Objetivo: Diante do exposto, objetiva-se com esse estudo avaliar a qualidade metodológica das revisões sistemáticas publicadas que versam sobre a aplicação da toxina nestas disfunções.

Material e Método: Uma revisão abrangente foi conduzida, sendo elegíveis revisões sistemáticas com ou sem metanálise sobre a aplicação da toxina botulínica no tratamento das disfunções temporomandibulares. A busca foi realizada por dois revisores nas seguintes bases de dados: MEDLINE via PubMed, Embase, Scopus, Web of Science, DARE-Cochrane e SIGLE via OpenGrey. Os revisores realizaram toda a extração e seleção dos dados de forma independente, em caso de desacordo, um terceiro revisor foi consultado. O instrumento AMSTAR 2 foi utilizado para classificação da qualidade metodológica das revisões.

Resultados: Dentre as revisões sistemáticas incluídas, seis apresentaram uma qualidade metodológica criticamente baixa e uma revisão exibiu uma qualidade metodológica baixa.

Conclusão: Em síntese, os resultados deste estudo possibilitaram afirmar que as descobertas das revisões devem ser examinadas com cautela. Desse modo, pode-se concluir que os resultados não fornecem confirmação estatística para recomendar ou refutar o uso *off-label* da toxina botulínica no tratamento das disfunções temporomandibulares.

Palavras-chaves: Síndrome da disfunção da articulação temporomandibular; Toxinas botulínicas; Revisão sistemática.

ABSTRACT

Introduction: The temporomandibular disorders are pathologies that manifest painful symptoms and can lead to degeneration of the temporomandibular joint, whose treatment is based on symptom control. Botulinum toxin has gained prominence for being a non-invasive and reversible therapeutic strategy, being widely used for presenting a significant performance to treat muscular hyperactivity disorders. However, its use for the treatment of temporomandibular disorders is still considered an off-label tool.

Objective: According to that, the aim of this study was to evaluate the methodological quality of published systematic reviews that deal with the application of the toxin in these disorders.

Material and Method: A comprehensive review was conducted and systematic reviews with or without meta-analysis on the application of botulinum toxin in the treatment of temporomandibular disorders were eligible. The search was performed by two reviewers in the following databases: MEDLINE via PubMed, Embase, Scopus, Web of Science, DARE-Cochrane and SIGLE via OpenGrey. The reviewers performed all data extraction and selection independently, in case of disagreement, a third reviewer was consulted. The AMSTAR 2 instrument was used to classify the methodological quality of the reviews.

Results: Among the systematic reviews included, six had a critically low methodological quality and one review exhibited a low methodological quality.

Conclusion: In summary, the results of this study made it possible to affirm that its findings should be reviewed with caution. Thus, it can be concluded that the results do not provide statistical confirmation to recommend or no the label use of botulinum toxin to treat temporomandibular disorders.

Keywords: Temporomandibular joint dysfunction syndrome; Botulinum toxins; Systematic review.

SUMÁRIO

MANUSCRITO

1. INTRODUÇÃO	9
2. MATERIAL E MÉTODOS	12
2.1 Estratégias de busca	12
2.2 Critérios de inclusão e exclusão	14
2.3 Seleção dos estudos, extração e síntese de dados	14
2.4 Avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas com o instrumento AMSTAR 2	15
2.5 Variáveis primárias e secundárias do estudo	16
3. RESULTADOS	17
4. DISCUSSÃO	29
5. CONCLUSÃO	34
6. REFERÊNCIAS	35

ANEXOS

- ANEXO A - Lista de Figuras	40
- ANEXO B - Lista de Tabelas	41
- ANEXO C - Ferramenta detalhada do AMSTAR 2	42

• **MANUSCRITO**

1. INTRODUÇÃO:

A articulação temporomandibular (ATM) é uma estrutura complexa, composta por fossa articular, eminência articular, côndilo, entre seus componentes ósseos, além de cartilagem e membrana sinovial, disco articular, cápsula articular e ligamentos. Seu suprimento sanguíneo deriva, principalmente, dos ramos temporais superficiais e maxilares da artéria carótida externa e da artéria massetérica. A inervação da ATM, ademais, advém, principalmente, de ramos do nervo auriculotemporal, com contribuições anteriores do nervo massetérico e nervo temporal profundo posterior.¹

As disfunções temporomandibulares (DTM) são um subgrupo de patologias que envolvem as estruturas anteriormente descritas e áreas adjacentes da cabeça e do pescoço.² Etiologicamente, é uma condição crônica de origem multifatorial, caracterizada por sintomatologia dolorosa nas regiões envolvidas e pode, progressivamente levar a deterioração da ATM, o que impacta na qualidade de vida dos portadores.^{2,3} Inicialmente, manifesta-se por meio de ruídos intra-articulares, limitação da abertura da boca, movimentos mandibulares descoordenados, alterações na oclusão dental, entre outros.^{4,5}

O tratamento da DTM baseia-se, principalmente, no controle da sintomatologia do paciente e na abordagem de qual(is) componente(s) está(ão) sendo acometido(s). Entretanto, pode ser difícil determinar se a dor muscular é primária ou secundária a um problema intra-articular, pois podem ocorrer de forma simultânea e dificultar a eleição da melhor abordagem terapêutica. Dentre os métodos terapêuticos comumente empregados, está o farmacológico, através de analgésicos opioides e não opioides, anti-inflamatórios esteroidais e não esteroidais, anestésicos locais, relaxantes musculares, antidepressivos e ansiolíticos⁶⁻⁸, aliados ou não ao uso de placas oclusais, terapias manuais, abordagens psicológicas, terapias de agulhamento e ortopedia. Contudo, pacientes que não respondem a estes tratamentos representam um desafio terapêutico.^{2, 3, 9,10}

Dentre os tratamentos farmacológicos mais contemporâneos, destaca-se a utilização da toxina botulínica (TB), por ser um método não-invasivo, reversível e possuir um intervalo de administração de doses relativamente longo (3-6 meses),

quando comparada aos demais métodos terapêuticos. A TB é uma neurotoxina produzida por uma bactéria chamada *Clostridium Botulinum* e pode ser dividida em oito tipos diferentes, que são conhecidos pelas letras A, B, C, D, E, F, G e H, dos quais, apenas os tipos A, B e F possuem utilidade clínica. A toxina botulínica tipo A (TB-A), atualmente denominada Onabotulinum toxina A pela Food and Drug Administration (FDA), e é conhecida por ser a mais potente e duradoura entre os oito serótipos, destacando-se por apresentar um desempenho significativo para tratar distúrbios de hiperatividade muscular focal.^{11,12}

O mecanismo de ação da TB baseia-se em sua alta afinidade pelas sinapses colinérgicas, o que leva ao bloqueio temporário da liberação de acetilcolina na placa motora, reduzindo a atividade muscular acrescido a um efeito de diminuição dos mediadores inflamatórios, incluindo o glutamato e a substância P. Este último, é um neuropeptídeo presente no núcleo do gânglio trigeminal, envolvido na inflamação neurogênica e na gênese de distúrbios da dor. Todavia, à medida que novas conexões sinápticas são formadas, existe uma redução do seu efeito. Em linhas gerais, a ação da TB é sustentada de 3 a 6 meses, promovendo um efeito de relaxamento muscular durante esse período.^{2,13,14}

Tendo em vista que a maioria dos casos de disfunções estão associadas ao apertamento dentário, ao bruxismo ou aos movimentos parafuncionais mandibulares,^{3,13} é coerente inferir o uso da TB como tratamento para DTM. De acordo com RAO et al. (2011), a atividade da neurotoxina reduz os efeitos hiperfuncionais musculares, não limitando seu uso para as funções rotineiras, que resultaria na melhora da abertura bucal, função mastigatória e diminuição da sensibilidade dolorosa.

No ano 2000, a FDA liberou seu uso para o tratamento de distonia cervical, constituindo a forma primária de tratamento no tempo atual. Dado isso, a TB passou a ser objeto de estudo de diversos ensaios clínicos que avaliam sua eficácia em comparação a outros métodos terapêuticos para diversas patologias. A exemplo, o fármaco BOTOX®, que de acordo com o bulário eletrônico da Anvisa (acesso disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=101470045>), é indicado

como terapêutica para estrabismo e blefaroespasma, espasmo hemifacial espasticidade muscular, linhas faciais hiperkinéticas, hiperidrose focal, palmar e axilar, incontinência urinária causada por hiperatividade neurogênica do músculo detrusor da bexiga, bexiga hiperativa com sintomas de incontinência, urgência e aumento da frequência urinária em pacientes adultos e profilaxia em adultos de migrânea crônica.

Diante do exposto, há significativa utilidade do fármaco supracitado, todavia, quando o assunto é a sua aplicabilidade no tratamento das DTM, este ainda é considerado uma ferramenta de uso *off-label*, ou seja, não possuindo indicação em bula para estas condições dolorosas.

No intuito de reunir informações a respeito da utilização da TB no tratamento da DTM existem na literatura revisões sistemáticas.^{2,3,13,14,16-18} Contudo, informações sobre a qualidade metodológica destas revisões sistemáticas são escassas, à medida que resultados conflitantes continuam a aparecer na literatura. Diante disso, objetiva-se com este estudo avaliar a qualidade metodológica das revisões sistemáticas publicadas que versam sobre a aplicação da toxina botulínica no tratamento das disfunções temporomandibulares. A fim de comunicar aos leitores se essas revisões foram realizadas com alta qualidade metodológica e, assim, poder recomendar a aplicabilidade da TB na prática clínica no tocante a sua utilização na redução da dor e na máxima abertura bucal frente às DTMs, e nos eventos adversos apresentados pelos estudos.

2. MATERIAL E MÉTODO:

Uma revisão abrangente foi conduzida para avaliar a qualidade metodológica em revisões sistemáticas sobre o uso da toxina botulínica em pacientes com disfunções temporomandibulares. Revisões overview são estudos terciários que têm como objetos de estudos revisões sistemáticas com e sem meta-análises. Portanto, esta pesquisa não precisa da aprovação de um comitê de ética, e o consentimento informado não foi solicitado.

Esta revisão foi relatada seguindo as recomendações dos Itens de Relatório Preferenciais para Revisões Sistemáticas e Meta-análises (PRISMA 2020). A qual guiou-se pelos critérios PICO, em que, (P) revisão sistemáticas com pacientes com DTM, (I) aplicação de toxina botulínica, (C) outros métodos terapêuticos e (O) avaliação da qualidade metodológica. Tendo como base a seguinte pergunta de pesquisa: Qual a qualidade metodológica das revisões sistemáticas sobre a aplicação da toxina botulínica no tratamento das disfunções temporomandibulares? Podemos gerar recomendações para o uso *label* da TXB para o tratamento da DTM?

2.1 Estratégias de Busca

A busca por artigos elegíveis foi realizada por dois revisores (CFC e VCPS). Uma pesquisa abrangente na foi realizada em toda a extensão das seguintes bases de dados: MEDLINE via PubMed, Embase, Scopus, Web of Science, DARE-Cochrane e SIGLE via OpenGrey. Não houveram restrições quanto ao idioma e data. E a última pesquisa foi feita no dia 20 de agosto de 2021.

A estratégia de busca utilizada nas bases de dados compreendeu a utilização dos seguintes termos Decs (Descritores em Ciências da Saúde): Temporomandibular Joint Dysfunction Syndrome, Botulinum Toxins e Systematic Review. Estes termos e seus sinônimos foram combinados ou não para formar estratégias de buscas adequadas para cada base de dados. O Embase, é uma exceção, e nesta a estratégia de busca foi montada tendo como base os termos e os sinônimos destes que estavam presentes na

plataforma, e estes foram: temporomandibular joint disorder, botulinum toxin e systematic review.

A combinação de termos e palavras de texto usadas para cada banco de dados está descrita a seguir:

MEDLINE via Pubmed:

(((((Temporomandibular Joint Dysfunction Syndrome) OR (Myofascial Temporomandibular Pain Dysfunction Syndrome)) OR (TMJ Syndrome)) OR (Temporomandibular Joint Syndrome)) AND (Botulinum Toxins)) OR (botulinum)) OR (Botulinum Neurotoxin)) OR (Botulinum Neurotoxins) AND (Systematic Review)

Embase:

(('temporomandibular joint disorder' OR 'temporomandibular dysfunction') AND 'botulinum toxin' OR 'botulinum toxin') AND 'systematic review'

Descritores usados na base de dados Embase (emtree): temporomandibular joint disorder, botulinum toxin, systematic review.

Scopus:

"Temporomandibular Joint Dysfunction Syndrome" OR "Myofascial Temporomandibular Pain Dysfunction Syndrome" OR "TMJ Syndrome" OR "Temporomandibular Joint Syndrome" AND "Botulinum Toxins" OR "botulinum" OR "Botulinum Neurotoxin" OR "Botulinum Neurotoxins" AND "systematic review"

Cochrane DARE (Cochrane Database of Systematic Reviews):

Temporomandibular Joint Dysfunction Syndrome in All Text OR TMJ Syndrome in All Text AND Botulinum Toxins in All Text OR Botulinum Neurotoxin in All Text AND Systematic Review in All Text

Web of Science:

(((((ALL=(Temporomandibular Joint Dysfunction Syndrome)) OR ALL=(Myofascial Temporomandibular Pain Dysfunction Syndrome)) OR ALL=(TMJ Syndrome)) OR ALL=(Temporomandibular Joint Syndrome)) AND ALL=(Botulinum Toxins)) OR

ALL=(botulinum)) OR ALL=(Botulinum Neurotoxin)) OR ALL=(Botulinum Neurotoxins)) AND ALL=(systematic review)

Sigle via Open Grey:

Temporomandibular Joint Disorders AND Botulinum Toxins

2.2 Critérios de inclusão e exclusão

Os artigos elegíveis para o estudo foram revisões sistemáticas com ou sem metanálise, que incluíam apenas ensaios clínicos randomizados sobre a aplicação da toxina botulínica no tratamento das disfunções temporomandibulares. Os critérios utilizados para exclusão foram: artigos duplicados, cartas e narrativas ou análises retrospectivas.

2.3 Seleção dos estudos, extração e síntese de dados.

A busca por artigos elegíveis foi realizada por dois revisores (CFC e VCPS) de forma independente. Esses revisores leram títulos e/ou resumos para selecionar os estudos potencialmente elegíveis. Posteriormente, os artigos inicialmente selecionados foram lidos na íntegra. Toda a seleção teve como base os critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos. As divergências entre os 2 revisores foram resolvidas em uma discussão, a fim de estabelecer um consenso. Em casos em que houve um acordo, um terceiro revisor (RVBN) foi consultado. Os estudos rejeitados após a leitura do texto na íntegra foram alocados na tabela de estudos excluídos.

A etapa de extração de dados se seguiu à seleção dos artigos, esta também foi realizada por dois revisores (CFC e VCPS) de forma independente e os mesmos extraíram os dados para uma planilha do Excel® mediante os seguintes pontos pré-determinados: Autor principal e ano, quantidade de artigos incluídos em cada revisão sistemática, desenhos de estudos dos artigos incluídos, se possuiu metanálise, o tamanho da amostra total, variação da amostra por artigo incluído, idade e sexo dos participantes, dose administrada, local de injeção, método terapêutico de comparação, principais efeitos adversos e principais resultados apresentados. Em caso de possíveis

discordâncias, os revisores resolveram em consenso. Todos os dados coletados foram apresentados de forma descritiva.

2.4 Avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas com o instrumento AMSTAR-2

A qualidade metodológica foi avaliada por dois revisores (CFC e VCPS) de forma independente e os possíveis desacordos foram solucionados mediante consenso, e, se mesmo assim a discordância persistisse, um terceiro avaliador (RVBN) seria convocado para resolver a questão. Esta etapa foi realizada através da ferramenta Assessment of Multiple Systematic Reviews (AMSTAR 2), usando a lista de verificação do referido sistema (acesso disponível em <https://amstar.ca/index.php>).

O instrumento AMSTAR 2 possui 7 domínios críticos e um total de 16 itens com foco em vários aspectos da condução de uma revisão sistemática. Mediante a interpretação dos avaliadores das fragilidades detectadas em itens críticos e não críticos, a ferramenta propõe uma classificação geral de confiança da revisão. Esse grau de confiabilidade reflete a qualidade metodológica das revisões sistemáticas em análise, cujos itens críticos são determinantes nesse processo, em que os estudos classificados em **Alta**, significam nenhuma ou uma fraqueza não crítica: essa revisão sistemática oferece um resumo claro e amplo dos resultados disponíveis. A **Moderada** representa mais de uma fraqueza não crítica: a revisão sistemática possui mais de uma fraqueza, mas não possui nenhum erro crítico. A classificação **Baixa** propõe que existe uma falha crítica com ou sem fraquezas não críticas: a revisão possui uma falha crítica e pode não fornecer um resumo claro e amplo dos estudos disponíveis. E **Criticamente baixa** afirma que mais de uma falha crítica com ou sem fraquezas não críticas: a revisão possui mais de um erro crítico e não deve ser ponderada para oferecer um resumo claro e amplo dos estudos disponíveis.¹⁹

Este grau de confiança é alcançado através de um formulário, em que as respostas possíveis são “Sim”, “Não” e “Parcialmente Sim”. Dessa forma, a classificação é dada seguindo os domínios críticos e não críticos pré-determinados pelos autores, em que, as respostas “Sim” pontuam, enquanto que as respostas “Não” e “Parcialmente Sim” não são pontuadas.

2.5 Variáveis primárias e secundárias do estudo

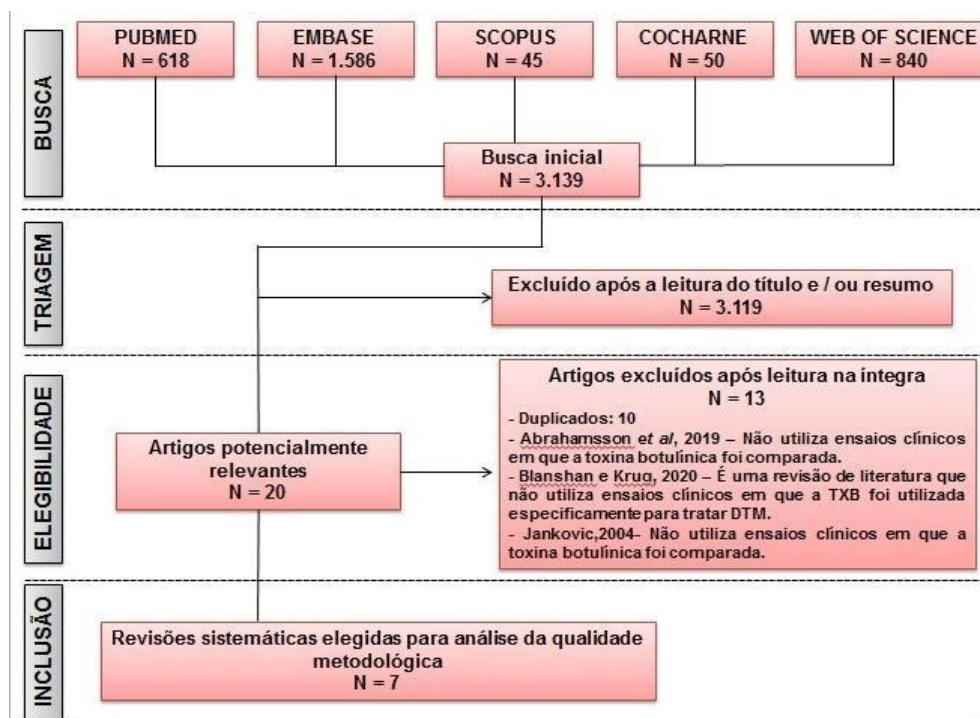
A análise da qualidade metodológica foi o principal resultado deste estudo. Os resultados secundários foram os aspectos do uso da TB frente as DTMs na redução da dor, na máxima abertura bucal e os efeitos adversos apresentados nos estudos.

3. RESULTADOS:

Os resultados obtidos no processo de seleção de artigos, tendo como base os critérios de inclusão e exclusão pré-determinados, foram um total de 3.139 artigos somando todas as bases de dados utilizadas, ressaltando que nenhuma revisão sistemática foi encontrada na base de dados SIGLE via OpenGrey. Destes, após a leitura do título e/ou resumo foram excluídos 3.119, restando assim um número de 20 artigos com potencial relevante para a pesquisa. A partir deste momento, iniciou-se a leitura na íntegra destes, dos quais, ao final, apenas 7 revisões sistemáticas foram elegíveis para o presente estudo.

A figura 1 ilustra as etapas realizadas para a seleção dos estudos, quais os resultados numéricos encontrados nas bases e os motivos de exclusão dos artigos com potencial relevante.

Figura 1: Etapa de seleção dos artigos elegíveis para o estudo.



As revisões sistemáticas elegidas para o estudo foram publicadas entre os anos 2012 a 2020, em que apenas uma apresentou metanálise. Todas foram realizadas com base em ensaios clínicos randomizados, totalizando 51 ensaios. A amostra total de

participantes foi 1.498, e esta variou entre 6 a 90 voluntários por ensaio. Naqueles estudos em que foi reportado a faixa etária e o sexo dos participantes, a idade variou de 16 a 45 anos, e houve presença de ambos os sexos (Tabela 1).

Em todas as revisões incluídas, a TB fora comparada com metodologias terapêuticas diversas, das quais foram abordadas a terapia convencional (placas oclusais e terapia farmacológica), técnica de manipulação facial, solução salina (placebo), laser de baixa intensidade, agulhamento seco e injeções de lidocaína (Tabela 1). A dose de aplicação variou entre 10 a 300U e os locais de aplicação foram os músculos masseter, temporal e pterigoideo lateral e medial. (Tabela 1)

Todas as revisões incluídas analisaram como variável primária a redução da dor nos participantes após o uso da TB e apresentaram resultados significativos (Tabela 1). A abertura bucal e os efeitos adversos foram reportados em seis dos sete estudos elegíveis e estes mostraram resultados variáveis, conforme ilustra a tabela 1.

Tabela 1: Características das revisões sistemáticas incluídas.

AUTOR E ANO	QUANTIDADE DE ARTIGOS INCLUÍDOS	DESENHO DE ESTUDO DOS ARTIGOS INCLUÍDOS	METANÁLISE	TAMANHO DA AMOSTRA	VARIAÇÃO DA AMOSTRA POR ARTIGO	IDADE	SEXO	DOSE	LOCAL DE INJEÇÃO
Patel J, Cardoso JA, Mehta SA. (2019)	11	Ensaio clínico randomizado (ECR)	Não	324	6 a 60	Não reportado	Não reportado	Não reportado	Não reportado
Thambar S, Kulkarni S, Armstrong S, Nikolarakos D. (2020)	7	ECR controlados, crossover simples ou duplo-cego.	Não	220	10 a 60	18- 45 anos	F e M*	70 a 300U	Masseter, temporal, pterigóideo medial e lateral.
Machado D. et al. (2020)	12	ECR com desenhos paralelos e ECR crossover	Sim	362	15 a 90	>18 anos	F e M	20 a 100U	Dois a três pontos de cada um dos masseter, temporal e pterigóideo.
Machado, E. et al. (2012)	4	ECR duplo-cego e ECR simples-cego	Não	134	Não reportado.	Não reportado.	Não reportado	10 a 60U	Não reportado.
Chen YW, Chiu YW, Chen CY, Chuang SK. (2015)	5	ECR com desenhos paralelos e ECR crossover	Não	117	Não reportado.	Não reportado.	F e M	50 a 300U	Músculos masseter, temporal e pterigóideo medial.
Awan KH, et al. (2019)	7	ECR com desenho paralelos, ECR duplo-cego e ECR simples-cego.	Não	215	15 a 90	>16 anos	F e M	70 a 300U	Músculos masseter e temporal.
Almutairi FA, et al. (2020)	5	ECR.	Não	126	8 a 21	Não reportado	Não reportado	Não reportado	Masseter, temporal e pterigóideo lateral.

*: F: feminino; M: masculino.

Tabela 1: Características das revisões sistemáticas incluídas 2

AUTOR E ANO	MÉTODO TERAPÊUTICO DE COMPARAÇÃO	PRINCIPAIS EFEITOS ADVERSOS	RESUMO DOS RESULTADOS PRIMÁRIOS (REDUÇÃO DA DOR)	RESUMO DOS RESULTADOS SECUNDÁRIOS (ABERTURA DE BOCA)
Patel J, Cardoso JA, Mehta SA. (2019)	Técnica de manipulação facial, placebo (solução salina), salina isotônica, laser de baixa intensidade e nenhum tratamento.	Os efeitos adversos foram temporários e experimentados pelos grupos controle e teste: dores de cabeça, cansaço, dores maxilares e sintomas do tipo influenza. Aqueles experimentados apenas pelo grupo teste: desconforto na mastigação, boca seca, dificuldade para engolir e paralisia temporária das expressões faciais.	TB ajuda a diminuir os níveis de dor naqueles que sofrem de DTM. 8 estudos incluídos demonstraram redução da dor nos grupos tratados com TB em relação ao controle. Apesar das diminuições em dor com TB, os resultados publicados por Guarda-Nardini et al., 2012, mostraram que a técnica de manipulação facial proporcionou maiores melhorias.	Apenas 6 artigos avaliaram a abertura bucal. E dentre estes, haviam resultados variáveis em relação à abertura máxima da boca nos estudos de Guarda-Nardini et al., 2012, Ernberg et al. e Chaurand et al. demonstrando melhorias. Nixdorf et al., Guarda-Nardini et al., 2008 e Carli et al. por sua vez, mostraram reduções na abertura da boca.
Thambar S, Kulkarni S, Armstrong S, Nikolarakos D. (2020)	Técnica de manipulação facial e placebo (solução salina)	Efeito adverso experimentado por 2 pacientes no grupo TB: paralisia unilateral do zigomático maior. Guarda-Nardini <i>et al.</i> relatou que um paciente teve um pequeno desconforto por algumas semanas durante a mastigação. Outro estudo reportou: dor de cabeça, fraqueza, aumento da dor e sintomas semelhantes aos da gripe, todos resolvidos. Nixdorf <i>et al.</i> relatou que cinco pacientes desistiram do estudo por causa dos efeitos adversos.	Três ensaios mostraram uma redução significativa da dor entre os grupos TB e placebo. Um destes, o qual comparou a TB com outro novo tratamento, a dor miofascial reduziu igualmente em ambos os grupos, e nos dois restantes não houve diferença significativa na redução da dor entre os grupos TB e controle.	A eficácia da injeção de TB-A na abertura máxima da boca foi avaliada em alguns estudos. Guarda-Nardini et al mostrou um ligeiro aumento na abertura máxima da boca no grupo da TB, mas nenhuma mudança no grupo placebo. O estudo do mesmo autor em 2012 mostrou que no acompanhamento de três meses, a abertura da boca melhorou ligeiramente no grupo TB-A. Em contraste, Nixdorf et al afirmou que a abertura máxima da boca tinha melhorado em 5 mm no grupo placebo, mas piorou em 3 mm no TB, no entanto, seu estudo teve um alto risco de viés em razão da desistência de 30% dos participantes. Ernberg, et al. não mostrou mudança no grupo TB-A ou placebo em curto prazo e em consultas de acompanhamento de longo prazo.

*: F: feminino; M: masculino.

Tabela 1: Características das revisões sistemáticas incluídas 2 (continuação)

AUTOR E ANO	MÉTODO TERAPÊUTICO DE COMPARAÇÃO	PRINCIPAIS EFEITOS ADVERSOS	RESUMO DOS RESULTADOS PRIMÁRIOS (REDUÇÃO DA DOR)	RESUMO DOS RESULTADOS SECUNDÁRIOS (ABERTURA DE BOCA)
Machado D. et al. (2020)	Placebo (solução salina), manipulação facial, tratamento convencional (placas oclusais e terapia farmacológica) e terapia a laser de baixa potência.	Dos estudos incluídos que compararam TB com placebo, sete destes relataram pelo menos um efeito adverso. Os estudos que realizaram a comparação da TB versus manipulação facial ou tratamento convencional não apresentaram efeitos adversos. E o estudo que comparou a TB com a terapia de laser de baixa potência, não avaliou eventos adversos.	Nove estudos compararam a TB versus placebo, dos quais, oito utilizaram escala visual analógica (EVA) e um questionário biocomportamental. Apenas quatro estudos puderam ter seus resultados agrupados e obtiveram os seguintes resultados: em um mês houve uma melhora na dor favorecendo o grupo TB, e aos três e seis meses, não houve diferenças significativas entre os grupos. Dos demais estudos que utilizaram EVA e não foram agrupados, dois obtiveram melhora na dor, favorecendo a TB em um mês após o tratamento e os outros dois não relataram diferenças significativas em um e quatro meses após o tratamento. Dois estudos compararam a TB versus nenhum tratamento, usando a escala de EVA e não relataram diferenças significativas em 3 meses e seis meses de tratamento. Apenas um estudo comparou a TB versus manipulação facial, neste a intensidade da dor três meses após ao tratamento foi maior no grupo da TB do que a manipulação facial. Apenas 1 estudo com (15 participantes) comparou a TB-A com a terapia de laser de baixa potência e este relatou diferenças não significativas entre os grupos na redução da dor. Apenas 1 ensaio comparou TB e tratamento convencional envolvendo estratégias comportamentais (Explicação da natureza da doença, placas oclusais e tratamentos farmacológicos). Os resultados foram avaliados em 2, 6 e 12 meses após o tratamento. A intensidade da dor foi significativamente menor no grupo TB após 1, 6 e 12 meses.	Os resultados estão divididos pelas intervenções apresentadas nos ensaios. 3 ensaios clínicos avaliaram a abertura máxima de boca comparando o grupo TB e o grupo placebo, em 2 deles não foram encontradas diferenças significativas entre esses grupos em todos os momentos avaliados. E no outro artigo foi relatado uma melhora significativa favorecendo o grupo placebo. Não houve diferenças significativas entre os grupos para o máximo abertura da boca no estudo que comparou com a manipulação facial. Apenas 1 estudo comparou a TB com a terapia de laser de baixa potência na abertura de boca (DM 0,30 mm, intervalo de confiança 95% -10,10 a 10,79) um mês depois do tratamento.
Machado, E. et al. (2012)	Placebo (solução salina)	Não reportado.	Houve melhora na redução da dor em 14 dias e persistência na melhora em até 28 dias.	Não reportado.

*: F: feminino; M: masculino.

Tabela 1: Características das revisões sistemáticas incluídas 2 (continuação)

AUTOR E ANO	MÉTODO TERAPÊUTICO DE COMPARAÇÃO	PRINCIPAIS EFEITOS ADVERSOS	RESUMO DOS RESULTADOS PRIMÁRIOS (REDUÇÃO DA DOR)	RESUMO DOS RESULTADOS SECUNDÁRIOS (ABERTURA DE BOCA)
Chen YW, Chiu YW, Chen CY, Chuang SK. (2015)	Manipulação fascial ou Placebo	Em Nixdorf et al. foram reportados como efeitos transitórios pós-injeção a paralisia e dificuldades para mastigar ou engolir em um paciente e aumento da dor e paralisia de zigomático em Von Lidern et al., nos grupos TB. Demais: dor de cabeça, agravamento da dor e sintomas semelhantes aos da gripe.	A curto prazo (1–2 meses) um efeito na redução da dor foi encontrado para ser melhorado com injeção de TB no estudo de Kurtoglu et al. e von Lidern et al., enquanto nenhuma evidência de melhoria foi mostrada no ECR cross-over de Nixdorf et al. e Ernberg et al.	A amplitude de abertura bucal foi analisada em apenas três estudos. No estudo de Ernberg et al. não foi relatado diferenças significativas entre o grupo TB e placebo. Já Nixdorf et al. afirmou que houve uma melhora na faixa de abertura máxima (10 mm) no grupo placebo. Por fim, Guarda-Nardini et al. mostrou uma ligeira melhora na amplitude dos movimentos mandibulares (2,7 mm) no acompanhamento em três meses no grupo TB, contrastando com o grupo manipulação facial (0,4mm).
Awan KH, et al. (2019)	Placebo (solução salina), lidocaína 0,25% com vasoconstritor e agulhamento seco	Dois estudos relataram paralisia temporária dos músculos faciais, enquanto um estudo relatou um aumento na dor, disfagia e desconforto ao mastigar. Um estudo relatou abstinência entre seus pacientes; no entanto, foi observado que não foi associado à terapia com TB. Três estudos não relataram quaisquer efeitos adversos com o uso de TB.	Cinco estudos avaliaram a TB versus placebo, destes, apenas dois mostraram uma melhora significativa na melhora da dor, os demais não apresentaram diferenças significativas entre os grupos TB e placebo. Em outro estudo, foi avaliado a TB versus manipulação facial e nenhuma melhora na intensidade. Em Venâncio et al., o qual comparou TB versus agulhamento seco versus lidocaína 0,25% com vasoconstritor relatou resultados positivos para melhora da dor, mas indica o uso apenas em casos refratários.	Dos cinco estudos que compararam TB com solução salina, apenas dois estudos relataram uma melhora significativa na amplitude dos movimentos da mandíbula. Os outros 3 estudos, que utilizaram a solução salina como comparador, não apresentaram diferenças significativas quando avaliada a abertura máxima bucal. Em outro estudo, nenhuma melhora nos resultados de abertura máxima bucal foi relatada para TB em comparação à manipulação facial
Almutairi FA, et al. (2020)	Placebo (solução salina), salina isotônica e laser de baixa intensidade	Dores de cabeça, cansaço ou fadiga, dor na mandíbula e boca seca. No entanto, esses efeitos colaterais diminuíram após 1 mês de seguimento.	Todos os estudos mostraram que a dor foi reduzida nos grupos tratados com TB em comparação com o controle. No entanto, os estudos de Kurtoglu et al. e Ernberg et al. mostraram que a redução não foi significativa, pois poucos benefícios foram observados. O estudo conduzido por Patel et al. mostrou que após um mês, a redução da dor estava mais no grupo que usa TB em comparação com o grupo placebo. No entanto, com o tempo, o nível de dor aproximou-se de um nível semelhante em ambos os grupos.	Kurtoglu et al. verificou que reduziu no grupo de teste após 14 dias, as leituras nos músculos quando em repouso e durante o aperto máximo, enquanto que no grupo controle aumentou durante o mesmo intervalo de tempo. Carli et al. relatou uma mudança na máxima abertura de boca após 30 dias, e o grupo controle não teve alteração. Da mesma forma, Nixdorf et al. e Ernberg et al. também mostraram uma melhora na abertura da boca.

Notas: F: feminino; M: masculino.

Geralmente é visto que, em avaliações de qualidade de estudos é utilizado um “score único” para gerar uma pontuação geral, e que esta é alcançada mediante as respostas “sim” que fossem apresentadas. Entretanto, a ferramenta AMSTAR 2 aconselha que o sistema de interpretação deve utilizar “pontos-chaves”, que denomina como domínios críticos, pois, este afirma que uma pontuação geral pode ocultar falhas críticas que diminuem a confiança nos resultados de um estudo.¹⁹

A avaliação da qualidade dos estudos incluídos teve início com a definição, por parte dos revisores, dos domínios críticos a serem utilizados na análise do grau de confiança dos estudos, e estes foram: protocolo registrado antes do início da revisão (item 2), pesquisa bibliográfica abrangente (item 4), justificção para exclusão de estudos individuais (item 7), risco de viés dos estudos individuais incluídos na revisão (item 9), adequação de métodos meta-analíticos (item 11), consideração do risco de viés ao interpretar os resultados da revisão (item 13) e avaliação da presença e impacto provável do viés de publicação (item 15).¹⁹

Com os domínios críticos determinados, preencheu-se o check-list da ferramenta com os itens a serem respondidos. Conforme o supracitado, definiu-se, conjuntamente, os itens não críticos, os quais: Item 1 - As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluem os componentes do PICO; Item 3 - Os autores da revisão explicaram a seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão; Item 5 - Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicado; Item 6 - Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicado; Item 8 - Os autores da revisão descrevem os estudos incluídos em detalhes adequados; Item 10 - Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão; Item 12 - Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés em estudos individuais sobre os resultados da metanálise ou outra síntese de evidências; Item 14 - Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discussão de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão; Item 16 - Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesses, incluindo algum financiamento recebido para realizar a revisão.¹⁹

A interpretação individual dos itens do checklist do AMSTAR 2 para cada artigo

incluído é apresentada na tabela 3. Ressalta-se que as colunas dos itens em destaque (com a presença de “*”) referem-se aos domínios críticos determinados, os quais serão importantes para a avaliação geral de confiança dos resultados das revisões, que é apresentada individualmente na tabela 2.

Paralelamente, a tabela 4 traz a distribuição das respostas do instrumento. Em linhas gerais, o estudo que apresentou mais respostas “Sim” foi Machado D. et al. (2020) com 14 (87,5%) respostas. Por outro lado, Machado E. et al. (2012) apresentou o maior número de respostas “Não”, contabilizada em 10 (62,5%) respostas. Desagrupando os itens críticos e não críticos, notou-se que Machado D. et al. (2020) não apresentou nenhuma resposta “Não” para os itens críticos e apenas 1 (11,11%) resposta “Não” quando avaliada pelos itens não críticos. Destaca-se, ainda, que Machado E. et al. (2012) foi a revisão que mostrou mais respostas “Não” quanto aos itens críticos, totalizando 10 (57,14%) respostas. Em relação aos itens não críticos, observou-se um destaque negativo para os estudos de Machado E. et al. (2012) e Patel J, Cardoso JA, Mehta SA. (2019), ambos com 6 (66,66%) respostas “Não”. Diante dos resultados obtidos, conforme consta na tabela 2, pode-se constatar que dos sete estudos incluídos, apenas um¹³ foi classificado como artigo de baixa qualidade metodológica. As demais revisões sistemáticas^{2,3,14,16-18} se enquadram na avaliação de estudos criticamente baixos, em que mais de uma falha crítica foi identificada.

A figura 2 retrata a distribuição gráfica das respostas independente das revisões sistemáticas. Observa-se que o item 3 atingiu o número máximo de respostas “Sim”. E os itens 1 e 9, das 7 possíveis respostas, 6 foram “Sim”. Na contramão, o item 10 obteve 6 respostas “Não”, enquanto que o item crítico 2 destacou-se por apresentar 6 respostas “Não” e 1 resposta “Parcialmente Sim”, desse modo nenhuma revisão sistemática incluída pontuou neste item.

Tabela 2: Grau de confiança das revisões sistemáticas incluídas.

AUTOR E ANO	Falhas críticas	Fraquezas não críticas	Grau de confiança
Patel J, Cardoso JA, Mehta SA. (2019)	3	6	Criticamente Baixa
Thambar S, Kulkarni S, Armstrong S, Nikolarakos D. (2020)	3	4	Criticamente Baixa
Machado D. et al. (2020)	1	1	Baixa
Machado, E. et al. (2012)	5	6	Criticamente Baixa
Chen YW, Chiu YW, Chen CY, Chuang SK. (2015)	3	1	Criticamente Baixa
Awan KH, et al. (2019)	2	1	Criticamente Baixa
Almutairi FA, et al. (2020)	2	3	Criticamente Baixa

Tabela 3: Avaliação e interpretação do checklist da Ferramenta AMSTAR 2.

AUTOR E ANO	ITEM 1	ITEM 2*	ITEM 3	ITEM 4*	ITEM 5	ITEM 6	ITEM 7 *	ITEM 8	ITEM 9*	ITEM 10	ITEM 11*	ITEM 12	ITEM 13*	ITEM 14	ITEM 15*	ITEM 16
Patel J, Cardoso JA, Mehta SA. (2019)	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	M.N.C. **	M.N.C.	SIM	NÃO	M.N.C.	NÃO
Thambar S, Kulkarni S, Armstrong S, Nikolarakos D. (2020)	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	M.N.C.	M.N.C.	NÃO	NÃO	M.N.C.	SIM
Machado D. et al. (2020)	SIM	P.S.*	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO
Machado, E. et al. (2012)	NÃO	NÃO	SIM	P.S.	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	M.N.C.	M.N.C.	NÃO	NÃO	M.N.C.	NÃO
Chen YW, Chiu YW, Chen CY, Chuang SK. (2015)	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	M.N.C.	M.N.C.	NÃO	SIM	M.N.C.	SIM
Awan KH, et al. (2019)	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	M.N.C.	M.N.C.	SIM	SIM	M.N.C.	SIM
Almutairi FA, et al. (2020)	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO	M.N.C.	M.N.C.	SIM	SIM	M.N.C.	NÃO

* P.S.= Parcialmente sim;

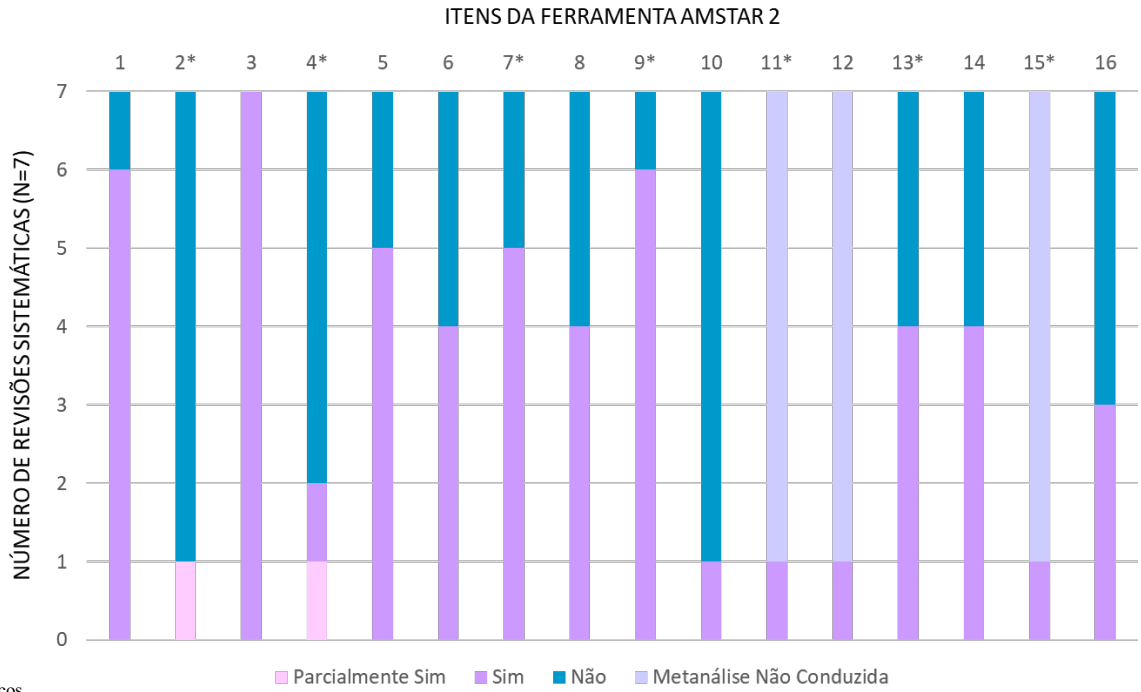
**M.N.C.= Metanálise não conduzida;

Itens com "***" = Itens críticos.

Tabela 4: Distribuição das respostas do AMSTAR-2.

	Resposta do AMSTAR-2 e classificação da qualidade metodológica	Patel J, Cardoso JA, Mehta SA. (2019)		Thambar S, Kulkarni S, Armstrong S, Nikolarakos D. (2020)		Machado D. et al. (2020)		Machado, E. et al. (2012)		Chen YW, Chiu YW, Chen CY, Chuang SK. (2015)		Awan KH, et al. (2019)		Almutairi FA, et al. (2020)	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Todos os Itens (n=16)	Parcialmente Sim	0	0	0	0	1	6,25	1	6,25	0	0	0	0	0	0
	Sim	4	25	6	37,5	14	87,5	2	12,5	9	56,25	10	62,5	8	50
	Não	9	56,25	7	43,75	1	6,25	10	62,5	4	25	3	18,75	5	31,25
	Metanálise não conduzida	3	18,75	3	18,75	0	0	3	18,75	3	18,75	3	18,75	3	18,75
Itens Críticos (n=7)	Parcialmente Sim	0	0	0	0	1	14,28	1	14,28	0	0	0	0	0	0
	Sim	2	28,5	2	28,5	6	85,71	0	0	2	28,57	3	42,85	3	42,85
	Não	3	42,85	3	42,85	0	0	4	57,14	3	42,85	2	28,57	2	28,57
	Metanálise não conduzida	2	28,57	2	28,57	0	0	2	28,57	2	28,57	2	28,57	2	28,57
Itens Não Críticos (n=9)	Parcialmente Sim	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Sim	2	22,22	4	44,44	8	88,88	2	22,22	7	77,77	7	77,77	5	55,55
	Não	6	66,66	4	44,44	1	11,11	6	66,66	1	11,11	1	11,11	3	33,33
	Metanálise não conduzida	1	11,11	0	0	0	0	1	11,11	1	11,11	1	11,11	1	11,11

FIGURA 2: Distribuição gráfica das respostas do AMSTAR-2



“*” Itens críticos.

4. DISCUSSÃO:

De acordo com Zoltowski A. et al., (2014), uma revisão sistemática pode ser caracterizada como uma técnica completa para avaliação e síntese de artigos da literatura de um determinado tema de estudo, ocorrendo, assim, de forma organizada através de estratégias de busca e análise crítica, minimizando assim possíveis vieses. E foi apenas no final da década de 70 que surgiu a ideia de um estudo de revisão feito de forma sistemática.²¹ Todavia, essa técnica tão robusta nem sempre é realizada com a mesma qualidade pelos autores, assim, sendo indispensável a avaliação da qualidade metodológica destas. Revisões bem conduzidas são uma condição para interpretações e aplicações clínicas válidas e também aumentam a probabilidade da obtenção de resultados confiáveis.¹⁹

É importante salientar que existe uma crescente busca na literatura por métodos de avaliação metodológicas. Em destaque, é apresentado a ferramenta Assessment of Multiple Systematic Reviews (AMSTAR 2), que foi uma das poucas construídas de forma eficiente e validada.¹⁹ Neste âmbito, essa ferramenta foi utilizada para avaliar a qualidade metodológica das revisões sistemáticas que enfatizem a relação da toxina botulínica no tratamento das disfunções temporomandibulares.

De acordo com os resultados, seis^{2,3,14,16-18} das sete revisões sistemáticas encontradas apresentaram mais de uma falha crítica durante o processo de qualificação metodológica. Assim estes foram considerados como artigos com potencial criticamente baixo. Enquanto uma revisão¹³ obteve apenas uma falha crítica durante sua avaliação, caracterizando-se, dessa maneira, com grau de confiança baixo. Esse achado é alarmante, uma vez que mostra que a qualidade metodológica dos estudos está na contramão da grande quantidade de revisões sistemáticas publicadas.

Levando em consideração a frequência das respostas “Não” em itens críticos e não críticos, não houve uma diferença significativa. Em que a ocorrência de respostas negativas nos itens críticos foi de 34,69%, enquanto nos itens não críticos foi de 34,91%, mostrando-se 0,22% mais frequente. Em contrapartida, ao analisar os itens individualmente, observou-se diferenças consideráveis.

Os domínios críticos que obtiveram piores resultados foram os itens críticos 2 e 4, no qual indagavam, respectivamente, sobre as revisões terem um protocolo registrado antes do início da revisão e terem realizado uma busca abrangente de literatura. Estes fatores influenciaram negativamente na possibilidade de realizar comparações sobre o que foi planejado anteriormente do que estava sendo relatado na revisão já finalizada, mediante o fato que a base de dados de registro evita duplicidade de revisões que avaliem a mesma pergunta clínica, como também torna o processo de escrita mais transparente.²² Além disso, uma dificuldade encontrada foi a pesquisa na literatura de forma superficial, desse modo, os resultados foram prejudicados e suas recomendações comprometidas.

Nesse ínterim, o item crítico 2 ganha um destaque maior por ter sido crucial para determinar o grau de confiabilidade de uma revisão específica¹³, a qual apresentou a resposta “Parcialmente Sim” no item referido acima, enquanto pontuou nos demais itens críticos. Desse modo, a não pontuação neste item, determinou a sua classificação em baixa qualidade metodológica. Caso a revisão tivesse pontuado neste item, ela teria obtido a classificação de qualidade metodológica máxima.

Ademais, dentre os itens não críticos, o item 10 obteve um resultado geral negativo, em que seis revisões não pontuaram neste critério. O domínio em questão, aborda se as fontes de financiamento dos estudos incluídos foram relatadas pelas revisões. Vista a relevância desse ponto, a sua ausência enfatiza o potencial de um possível risco de viés de publicação que estudos individuais podem apresentar.

Em contrapartida, destaca-se, positivamente, os itens críticos 7 e 9. No primeiro item, apenas duas revisões^{3,16} não contemplaram em sua pesquisa a apresentação de uma lista de estudos excluídos e as justificativas para tanto. Enquanto que no domínio 9, apenas um trabalho¹⁶ não realizou uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) nos estudos individuais incluídos. Esta análise é crucial, pois fornece ao leitor uma independência na interpretação dos resultados sem parcialidade, visto que revisões que analisem o RoB e levam em conta esta avaliação no momento em que estiverem realizando suas considerações, possuem maior possibilidade de viabilizar conclusões mais sólidas, ou seja, evita o erro sistemático (viés) que pode levar à resultados

incorretos.²³ Além disso, estudos que fornecem uma lista e justificativa dos artigos excluídos passam maior transparência na construção e sistematização de sua pesquisa.

No que concerne aos itens 1 e 3, os estudos incluídos foram qualificados na maioria dos trabalhos, apenas uma revisão¹⁶ não pontuou o item 1, que diz respeito ao componente PICO. Os métodos de elaboração de revisões sistemáticas preveem que a estruturação da pergunta de pesquisa seja realizada de forma inicial e imediata, visto que esta guiará toda a construção da síntese.²⁴ No que tange ao ponto da explicação da seleção dos desenhos de estudos (domínio 3), todos os artigos contemplaram este critério.

Além disso, é importante destacar o fato de que apenas uma revisão sistemática¹³ possuía metanálise, e esta foi classificada com grau de confiança baixo. Este fato demonstra carência na integração e quantificação de resultados, que é algo importante e alcançado através de uma análise estatística. Uma vez que esta tem como prerrogativa a elevação da objetividade das revisões, a redução da ocorrência de prováveis enviesamentos, além de aumentar a confiabilidade dos resultados.^{25,26}

A respeito do mesmo tema, os itens críticos 11 e o 15 e o domínio não crítico 12 relacionam-se a realização de metanálise, dessa forma apenas a revisão sistemática¹³ pontuou de forma positiva nestes pontos. Os autores das demais revisões^{2,3,14,16-18} afirmavam a existência de uma significativa heterogeneidade, o que impossibilitava a realização de sínteses quantitativas. Assim, é possível inferir que se faz estritamente necessário uma padronização nos estudos individuais, a fim de possibilitar a realização de estudos estatísticos, consequentemente favorecendo a utilização de técnicas mais robustas de análise.

No tocante às variáveis clínicas apresentadas pelas revisões sistemáticas, a redução da dor, a máxima abertura bucal e os efeitos adversos destacam-se. Os estudos incluídos mostraram diferenças significativas na utilização da TB na redução da intensidade da dor e na abertura máxima bucal em comparação aos grupos controles. No entanto, esses resultados foram influenciados por estudos primários com grande heterogeneidade, pequeno tamanho da amostra, curto período de acompanhamento e alto risco de viés.

Machado D. et al., 2020 apresentou uma qualidade metodológica superior aos demais artigos incluídos neste estudo, além de ser o único que realizou metanálise com o tema proposto. Como resultados, este estudo trouxe que nove ensaios clínicos (267 participantes) avaliaram a redução da dor na utilização da TB comparada ao placebo, destes, oito (237 participantes) utilizaram a escala visual analógica (EVA) e um usou questionário biocomportamental. Destes, foram reunidos os resultados de quatro ensaios para a realização da metanálise em três tempos: um, três e seis meses após o tratamento. Um mês após o tratamento, houve uma melhora na dor favorecendo o Grupo TB: Diferença média (DM)= -1,74 pontos (EVA), Intervalo de confiança (IC) de 95% -2,94 a -0,54 pontos, três ECRs (60 participantes) $I^2= 0\%$, evidência de baixa qualidade. Aos três e seis meses não houveram diferenças significativas entre os grupos, com uma redução média de -0,89 e -1,33 pontos (EVA), respectivamente. Nas comparações da TB com laser de baixa potência ou com nenhum tratamento não foram relatadas diferenças significativas. Quando comparado com a manipulação facial, a intensidade da dor em três meses após o tratamento foi significativamente maior nos participantes tratados com TB do que com a manipulação facial (DM= 2,30 pontos, IC de 95% 0,80 a 3,80). E naquele comparado ao grupo com tratamento convencional, os resultados foram avaliados dois, seis, doze meses e após tratamento. A intensidade da dor foi significativamente menor no grupo TB após um mês (DM= -1,80 pontos, IC de 95% -2,10 a -1,50 pontos), seis meses (DM= -1,90, IC de 95% -2,25 a -1,55 pontos) e 12 meses (DM= -1,90, IC de 95% -2,25 a -1,55 pontos).

Quando avaliado a abertura máxima de boca, Machado D. et al., 2020, relata que na comparação entre TB e placebo, três ECRs avaliaram este resultado, mas apenas dois forneceram dados que poderiam ser incluídos na metanálise. Ademais, não foram encontradas diferenças significativas entre esses grupos em todos os momentos avaliados. Apenas 1 estudo comparou a TB com a terapia de laser de baixa potência na abertura de boca (DM=0,30 mm, IC de 95% -10,10 a 10,79) um mês depois do tratamento. A respeito dos estudos que compararam a TB com a manipulação facial, não houveram diferenças significativas. Mesmo sugerindo benefícios na utilização da TB, a revisão traz estudos primários com baixa qualidade de evidência, desta forma, mais

ensaios de alta qualidade são necessários para aumentar a qualidade em relação à eficácia desta intervenção, e assim poder realizar recomendações para a prática clínica.

Diversos efeitos adversos foram relatados pelos estudos incluídos, e algumas revisões relataram-nos tanto no grupo teste quanto pelo grupo controle. Três artigos^{2,14,17} descreveram que os participantes apresentaram paralisia temporária após injeção e aumento da dor. Ademais, observou-se uma sintomatologia comuns em três estudos^{2,3,17}, que retratam dor de cabeça, fraqueza, dores musculares e sintomas semelhantes a gripe. Dois deles^{3,18}, por sua vez, foram os únicos estudos que reportaram que os participantes manifestaram xerostomia. Uma revisão¹⁷ relatou que em um de seus ensaios primários incluídos houve cinco desistências devido aos efeitos colaterais. Enquanto que uma outra síntese¹⁸ os efeitos diminuíram após 1 mês.

Um estudo¹³ afirmou que pelo menos sete ensaios randomizados apresentou pelos menos um efeito adverso, todavia não houve diferença significativa no acompanhamento de um e três meses quando comparado o grupo TB e placebo. Quando este mesmo autor comparou a TB a intervenções como manipulação facial, ao tratamento convencional e a nenhum tratamento não houve efeitos adversos em nenhum dos grupos em todos os momentos avaliados. Em vista a variedade de efeitos colaterais, faz-se necessário acompanhamento por um longo período e o reportamento destes para que se possa avaliar de forma mais confiável estes dados.

Esta avaliação da qualidade metodológica não está isenta de limitações. As revisões sistemáticas incluídas possuem ensaios clínicos com alto risco de viés e grande heterogeneidade. Ademais, a ausência de metanálise em 6 (85,71%) dos estudos, impossibilita a generalização dos resultados obtidos.

Este estudo é pioneiro em avaliar a qualidade metodológica das revisões sistemáticas que abordam a utilização da toxina botulínica no tratamento de pacientes com DTMs. Seus resultados não fornecem evidência científica sólida para sugerir a eficácia da TB na redução da dor e na melhora da abertura bucal nesta problemática. Embora os estudos apresentem descobertas significantes, não se pode recomendar com segurança na prática clínica.

5. CONCLUSÃO:

Em síntese, através da utilização da ferramenta AMSTAR 2 para avaliação da qualidade metodológica, os resultados deste estudo possibilitaram a afirmação de que as revisões sistemáticas incluídas obtiveram resultados negativos quanto a análise da qualidade metodológica, das quais, apenas uma enquadrou-se em uma qualidade baixa e as demais criticamente baixa.

À vista disso, nenhuma revisão sistemática incluída obteve um grau de confiança moderado ou alto. Dessa maneira, estes estudos devem ter suas descobertas revisadas com cautela. Pode-se concluir que os resultados não fornecem confirmação estatística para recomendar a utilização da TB no tratamento das disfunções temporomandibulares, posto que as revisões sistemáticas que embasam este tema apresentam déficit na avaliação da qualidade metodológica.

Embora estes estudos sugiram uma efetiva redução da dor e melhora na abertura máxima bucal com a utilização da TB, mais estudos padronizados, com maior homogeneidade, maior tamanho de amostra e um elevado rigor metodológico devem ser reforçados para que suas recomendações sejam aplicadas com segurança na área clínica. Portanto, os achados destas revisões são insuficientes para apoiar ou refutar o uso da TB de forma *label* para o tratamento das DTMs.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Maini K, Dua A. Temporomandibular Joint Syndrome. 2021 Apr 25. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 31869076.
2. Chen YW, Chiu YW, Chen CY, Chuang SK. Botulinum toxin therapy for temporomandibular joint disorders: a systematic review of randomized controlled trials. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2015 Aug;44(8):1018-26. doi: 10.1016/j.ijom.2015.04.003. Epub 2015 Apr 25. PMID: 25920597.
3. Patel J, Cardoso JA, Mehta S. A systematic review of botulinum toxin in the management of patients with temporomandibular disorders and bruxism. *Br Dent J*. 2019 May;226(9):667-672. doi: 10.1038/s41415-019-0257-z. PMID: 31076698.
4. Durham J, Newton-John T, Zaktzewska JM. Temporomandibular disorders. *BMJ* 2015; 12Th March 350: 1 - 9.
5. Greene CS, Laskin DM. Controle das DTM: unindo os avanços em pesquisa ao tratamento clínico. 1ª ed. São Paulo: Quintessence. 2014. pp. 3-193.
6. Fuchs FD, Wannmacher L. Farmacologia Clínica e Terapêutica. 5ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan. 2017. VitalBook file . E-Book . ISBN 978-85-277-3131-7.
7. Almeida AM, Fonseca J, Félix S. Dor orofacial e disfunções temporomandibulares: tratamento farmacológico. 1ª ed. Portugal: Sociedade Portuguesa de Disfunção Temporomandibular e Dor Orofacial. 2016: pp. 1 - 116. E-Book. ISBN 978-989-20-6409-3.
8. Rizzatti-Barbosa CM, Andrade ED. Uso de medicamentos no tratamento das disfunções temporomandibulares. In: Terapêutica Medicamentosa em Odontologia. Eduardo Dias de Andrade (organizador). 3ed. São Paulo: Artes Médicas. 2014. pp. 149 - 154. E-Book. ISBN 978-85-367-0214-8.
9. Serrera-Figallo MA, Ruiz-de-León-Hernández G, Torres-Lagares D, Castro-Araya A, Torres-Ferreros O, Hernández-Pacheco E, Gutierrez-Perez JL. Use of

- Botulinum Toxin in Orofacial Clinical Practice. *Toxins (Basel)*. 2020 Feb 11;12(2):112. doi: 10.3390/toxins12020112. PMID: 32053883; PMCID: PMC7076767.
10. Sassi FC, Silva AP, Santos RKS, Andrade CRF. Tratamento para disfunções temporomandibulares: uma revisão sistemática. *Audiology - Communication Research [online]*. 2018, v. 23 [Acessado 30 Agosto 2021], e1871. Epub 23 Abr 2018. ISSN 2317-6431. <https://doi.org/10.1590/2317-6431-2017-1871>.
 11. Oliveira TV. Uso da toxina botulínica na DTM de origem muscular: revisão de literatura e relato de caso. Trabalho de Conclusão de Curso Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, Outubro de 2017.
 12. Blanshan N, Krug H. The Use of Botulinum Toxin for the Treatment of Chronic Joint Pain: Clinical and Experimental Evidence. *Toxins (Basel)*. 2020 May 10;12(5):314. doi: 10.3390/toxins12050314. PMID: 32397671; PMCID: PMC7291335.
 13. Machado D, Martimbianco ALC, Bussadori SK, Pacheco RL, Riera R, Santos EM. Botulinum Toxin Type A for Painful Temporomandibular Disorders: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain*. 2020 Mar-Apr;21(3-4):281-293. doi: 10.1016/j.jpain.2019.08.011. Epub 2019 Sep 9. PMID: 31513934.
 14. Awan KH, Patil S, Alamir AWH, Maddur N, Arakeri G, Carrozzo M, Brennan PA. Botulinum toxin in the management of myofascial pain associated with temporomandibular dysfunction. *J Oral Pathol Med*. 2019 Mar;48(3):192-200. doi: 10.1111/jop.12822. Epub 2019 Jan 25. PMID: 30604895.
 15. Rao LB, Sangur R, Pradeep S. Aplicação de toxina botulínica tipo A: Um arsenal em odontologia. *J Indiana Dent Res*, n.22, p. 440-445. 2011.
 16. Machado E.;dos Santos L.Z.b;Custodio L.G.; Cunali P.A. Botulinum toxin for treating muscular temporomandibular disorders: A systematic review. *Dental Press Journal of OrthodonticsOpen Access*. Volume 17, Issue 6, Pages 167 – 171. November/December, 2012.

17. Thambar S, Kulkarni S, Armstrong S, Nikolarakos D. Botulinum toxin in the management of temporomandibular disorders: a systematic review. *Br J Oral Maxillofac Surg* (2020), <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2020.02.007>.
18. Almutairi FA, Almansour MM, Almansour IM, Alwazzan RA, Alrashaid HM, Baseer MA. The role of botox in the management of tmj disorders – a systematic review. *Annals of Dental Specialty* Vol. 8; Issue 4. Oct – Dec 2020.
19. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* September 2017;358:j4008 doi: 10.1136/bmj.j4008.
20. Zoltowski APC, Costa AB, Teixeira MAP, Koller SH. Qualidade Metodológica das Revisões Sistemáticas em Periódicos de Psicologia Brasileiros. *Psicologia: Teoria e Pesquisa*, v. 30, n. 1, p. 97–104, mar. 2014.
21. Costa AB, Zoltowski APC, Koller SH, Teixeira MAP. Construção de uma escala para avaliar a qualidade metodológica de revisões sistemáticas. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 20, n. 8, p. 2441–2452, ago. 2015.
22. Pacheco RL, Latorraca CO, Martimbianco ALC, Pachito DV, Riera R. PROSPERO: base de registro de protocolos de revisões sistemáticas. Estudo descritivo. *Diagn Tratamento*. 2018;23(3):101-4.
23. Carvalho APV, Silva Valter, Grande AJ. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. *Diagn Tratamento*. 2013;18(1):38-44.
24. Santos CMC, Pimenta CAM e Nobre MRC. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Revista Latino-Americana de Enfermagem* [online]. 2007, v. 15, n.3.
25. Pereira RS, Santos IC, Oliveira KDS, Leão NCA. Metanálise como instrumento de pesquisa: uma revisão sistemática dos estudos bibliométricos em administração. *Revista de Administração Mackenzie*, v 0, n. 5. 2019.

26. Gonçalves HA, Nascimento MAB, Nascimento KCS. Revisão sistemática e metanálise: Níveis de evidência e aplicabilidade em pesquisa científica. *Investigação qualitativa em educação*. v 2, 2015.

ANEXOS

ANEXO A – LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Etapa de seleção dos artigos elegíveis para o estudo.

Figura 2: Distribuição gráfica das respostas do AMSTAR-2

ANEXO B – LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características das revisões sistemáticas incluídas.

Tabela 2: Grau de confiança das revisões sistemáticas incluídas.

Tabela 3: Avaliação e interpretação da Ferramenta AMSTAR 2.

Tabela 4: Distribuição das respostas do AMSTAR-2.

ANEXO C - FERRAMENTA DETALHADA DO AMSTAR 2

ARTIGO: Almutairi FA, Almansour MM, Almansour IM, Alwazzan RA, Alrashaid HM, Baseer MA. The role of botox in the management of tmj disorders – a systematic review. *Annals of Dental Specialty* Vol. 8; Issue 4. Oct – Dec 2020.

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

<p>1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</p>	
<p>For Yes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> Population <input checked="" type="checkbox"/> Intervention <input checked="" type="checkbox"/> Comparator group <input checked="" type="checkbox"/> Outcome 	<p>Optional (recommended)</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Timeframe for follow-up <p>Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p>
<p>2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</p>	
<p>For Partial Yes: The authors state that they had a written protocol or guide that included ALL the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> review question(s) <input type="checkbox"/> a search strategy <input type="checkbox"/> inclusion/exclusion criteria <input type="checkbox"/> a risk of bias assessment 	<p>For Yes: As for partial yes, plus the protocol should be registered and should also have specified:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> a meta-analysis/synthesis plan, if appropriate, <i>and</i> <input type="checkbox"/> a plan for investigating causes of heterogeneity <input type="checkbox"/> justification for any deviations from the protocol <p>Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p>
<p>3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</p>	
<p>For Yes, the review should satisfy ONE of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Explanation for including only RCTs <input type="checkbox"/> OR Explanation for including only NRSI <input type="checkbox"/> OR Explanation for including both RCTs and NRSI <p>Yes <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/></p>	
<p>4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</p>	
<p>For Partial Yes (all the following):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> searched at least 2 databases (relevant to research question) <input checked="" type="checkbox"/> provided key word and/or search strategy <input type="checkbox"/> justified publication restrictions (e.g. language) 	<p>For Yes, should also have (all the following):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> searched the reference lists / bibliographies of included studies <input type="checkbox"/> searched trial/study registries <input type="checkbox"/> included/consulted content experts in the field <input type="checkbox"/> where relevant, searched for grey literature <input type="checkbox"/> conducted search within 24 months of completion of the review <p>Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/></p>
<p>5. Did the review authors perform study selection in duplicate?</p>	
<p>For Yes, either ONE of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> at least two reviewers independently agreed on selection of eligible studies and achieved consensus on which studies to include <input type="checkbox"/> OR two reviewers selected a sample of eligible studies and achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder selected by one reviewer. <p>Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p>	

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

AMSTAR 2, 17/11/2014

6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?

For Yes, either ONE of the following:

at least two reviewers achieved consensus on which data to extract from included studies Yes
 No

OR two reviewers extracted data from a sample of eligible studies and achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder extracted by one reviewer.

7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?

For Partial Yes: provided a list of all potentially relevant studies that were read in full-text form but excluded from the review

For Yes, must also have: Justified the exclusion from the review of each potentially relevant study Yes
 Partial Yes
 No

8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?

For Partial Yes (ALL the following):

described populations
 described interventions
 described comparators
 described outcomes
 described research designs

For Yes, should also have ALL the following:

described population in detail Yes
 Partial Yes
 No
 described intervention in detail (including doses where relevant)
 described comparator in detail (including doses where relevant)
 described study's setting
 timeframe for follow-up

9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?

RCTs

For Partial Yes, must have assessed RoB from:

un concealed allocation, and
 lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all-cause mortality)

For Yes, must also have assessed RoB from:

allocation sequence that was not truly random, and
 selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome Yes
 Partial Yes
 No
 Includes only NRSI

NRSI

For Partial Yes, must have assessed RoB:

from confounding, and
 from selection bias

For Yes, must also have assessed RoB:

methods used to ascertain exposures and outcomes, and
 selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome Yes
 Partial Yes
 No
 Includes only RCTs

10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?

For Yes

Must have reported on the sources of funding for individual studies included in the review. Note: Reporting that the reviewers looked for this information but it was not reported by study authors also qualifies Yes
 No

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?

RCTs

For Yes:

- The authors justified combining the data in a meta-analysis Yes
 AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present. No
 AND investigated the causes of any heterogeneity No meta-analysis conducted

For NRSI

For Yes:

- The authors justified combining the data in a meta-analysis Yes
 AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present No
 AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available No meta-analysis conducted
 AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review

12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?

For Yes:

- included only low risk of bias RCTs Yes
 OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect. No
 No meta-analysis conducted

13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?

For Yes:

- included only low risk of bias RCTs Yes
 OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results No

14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?

For Yes:

- There was no significant heterogeneity in the results Yes
 OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review No

15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?

For Yes:

- performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias Yes
 No meta-analysis conducted

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?

For Yes:

- The authors reported no competing interests OR
- The authors described their funding sources and how they managed potential conflicts of interest

Yes
 No

To cite this tool: Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.

ARTIGO: Awan KH, Patil S, Alamir AWH, Maddur N, Arakeri G, Carrozzo M, Brennan PA. Botulinum toxin in the management of myofascial pain associated with temporomandibular dysfunction. *J Oral Pathol Med.* 2019 Mar;48(3):192-200. doi: 10.1111/jop.12822. Epub 2019 Jan 25. PMID: 30604895.

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

<p>1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</p>	
<p>For Yes:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Population</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Intervention</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Comparator group</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Outcome</p>	<p>Optional (recommended)</p> <p><input type="checkbox"/> Timeframe for follow-up</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> No</p>
<p>2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</p>	
<p>For Partial Yes:</p> <p>The authors state that they had a written protocol or guide that included ALL the following:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> review question(s)</p> <p><input type="checkbox"/> a search strategy</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> inclusion/exclusion criteria</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> a risk of bias assessment</p>	<p>For Yes:</p> <p>As for partial yes, plus the protocol should be registered and should also have specified:</p> <p><input type="checkbox"/> a meta-analysis/synthesis plan, if appropriate, <i>and</i></p> <p><input type="checkbox"/> a plan for investigating causes of heterogeneity</p> <p><input type="checkbox"/> justification for any deviations from the protocol</p> <p><input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> Partial Yes</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> No</p>
<p>3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</p>	
<p>For Yes, the review should satisfy ONE of the following:</p> <p><input type="checkbox"/> Explanation for including only RCTs</p> <p><input type="checkbox"/> OR Explanation for including only NRSI</p> <p><input type="checkbox"/> OR Explanation for including both RCTs and NRSI</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> No</p>	
<p>4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</p>	
<p>For Partial Yes (all the following):</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> searched at least 2 databases (relevant to research question)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> provided key word and/or search strategy</p> <p><input type="checkbox"/> justified publication restrictions (e.g. language)</p>	<p>For Yes, should also have (all the following):</p> <p><input type="checkbox"/> searched the reference lists / bibliographies of included studies</p> <p><input type="checkbox"/> searched trial/study registries</p> <p><input type="checkbox"/> included/consulted content experts in the field</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> where relevant, searched for grey literature</p> <p><input type="checkbox"/> conducted search within 24 months of completion of the review</p> <p><input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> Partial Yes</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> No</p>
<p>5. Did the review authors perform study selection in duplicate?</p>	
<p>For Yes, either ONE of the following:</p> <p><input type="checkbox"/> at least two reviewers independently agreed on selection of eligible studies and achieved consensus on which studies to include</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> OR two reviewers selected a sample of eligible studies <u>and</u> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder selected by one reviewer.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> No</p>	

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

Plot, go to HX nowA

6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?		
For Yes, either ONE of the following:		
<input checked="" type="checkbox"/> at least two reviewers achieved consensus on which data to extract from included studies		<input checked="" type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> OR two reviewers extracted data from a sample of eligible studies <u>and</u> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder extracted by one reviewer.		<input type="checkbox"/> No
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?		
For Partial Yes:		
<input checked="" type="checkbox"/> provided a list of all potentially relevant studies that were read in full-text form but excluded from the review	For Yes, must also have:	<input checked="" type="checkbox"/> Yes
	<input checked="" type="checkbox"/> Justified the exclusion from the review of each potentially relevant study	<input type="checkbox"/> Partial Yes
		<input type="checkbox"/> No
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?		
For Partial Yes (ALL the following):		
<input checked="" type="checkbox"/> described populations	For Yes, should also have ALL the following:	<input checked="" type="checkbox"/> Yes
<input checked="" type="checkbox"/> described interventions	<input checked="" type="checkbox"/> described population in detail	<input type="checkbox"/> Partial Yes
<input checked="" type="checkbox"/> described comparators	<input checked="" type="checkbox"/> described intervention in detail (including doses where relevant)	<input type="checkbox"/> No
<input checked="" type="checkbox"/> described outcomes	<input checked="" type="checkbox"/> described comparator in detail (including doses where relevant)	
<input checked="" type="checkbox"/> described research designs	<input checked="" type="checkbox"/> described study's setting timeframe for follow-up	
9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?		
RCTs		
For Partial Yes, must have assessed RoB from:		
<input checked="" type="checkbox"/> unconcealed allocation, <i>and</i>	For Yes, must also have assessed RoB from:	<input checked="" type="checkbox"/> Yes
<input checked="" type="checkbox"/> lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all-cause mortality)	<input checked="" type="checkbox"/> allocation sequence that was not truly random, <i>and</i>	<input type="checkbox"/> Partial Yes
	<input checked="" type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome	<input type="checkbox"/> No
		<input type="checkbox"/> Includes only NRSI
NRSI		
For Partial Yes, must have assessed RoB:		
<input type="checkbox"/> from confounding, <i>and</i>	For Yes, must also have assessed RoB:	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> from selection bias	<input type="checkbox"/> methods used to ascertain exposures and outcomes, <i>and</i>	<input type="checkbox"/> Partial Yes
	<input type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome	<input type="checkbox"/> No
		<input checked="" type="checkbox"/> Includes only RCTs
10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?		
For Yes		
<input type="checkbox"/> Must have reported on the sources of funding for individual studies included in the review. Note: Reporting that the reviewers looked for this information but it was not reported by study authors also qualifies		<input type="checkbox"/> Yes
		<input checked="" type="checkbox"/> No

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

<p>11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</p>	
<p>RCTs For Yes:</p> <p><input type="checkbox"/> The authors justified combining the data in a meta-analysis <input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present. <input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> AND investigated the causes of any heterogeneity <input checked="" type="checkbox"/> No meta-analysis conducted</p>	
<p>For NRSI For Yes:</p> <p><input type="checkbox"/> The authors justified combining the data in a meta-analysis <input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present <input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available <input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted</p> <p><input type="checkbox"/> AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review</p>	
<p>12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</p>	
<p>For Yes:</p> <p><input type="checkbox"/> included only low risk of bias RCTs <input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect. <input type="checkbox"/> No</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> No meta-analysis conducted</p>	
<p>13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?</p>	
<p>For Yes:</p> <p><input type="checkbox"/> included only low risk of bias RCTs <input checked="" type="checkbox"/> Yes</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results <input type="checkbox"/> No</p>	
<p>14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</p>	
<p>For Yes:</p> <p><input type="checkbox"/> There was no significant heterogeneity in the results <input checked="" type="checkbox"/> Yes</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review <input type="checkbox"/> No</p>	
<p>15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</p>	
<p>For Yes:</p> <p><input type="checkbox"/> performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias <input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> No meta-analysis conducted <input type="checkbox"/> No</p>	

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?

For Yes:

- The authors reported no competing interests OR Yes
 The authors described their funding sources and how they managed potential conflicts of interest No

To cite this tool: Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.

ARTIGO: Chen YW, Chiu YW, Chen CY, Chuang SK. Botulinum toxin therapy for temporomandibular joint disorders: a systematic review of randomized controlled trials. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2015 Aug;44(8):1018-26. doi: 10.1016/j.ijom.2015.04.003. Epub 2015 Apr 25. PMID: 25920597.

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?

For Yes: Population Intervention Comparator group Outcome

Optional (recommended) Timeframe for follow-up

Yes No

2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?

For Partial Yes: The authors state that they had a written protocol or guide that included ALL the following:

For Yes: As for partial yes, plus the protocol should be registered and should also have specified:

review question(s) a meta-analysis/synthesis plan, if appropriate, and Yes Partial Yes No

a search strategy a plan for investigating causes of heterogeneity

inclusion/exclusion criteria justification for any deviations from the protocol

a risk of bias assessment

3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?

For Yes, the review should satisfy ONE of the following:

Explanation for including only RCTs Yes No

OR Explanation for including only NRSI

OR Explanation for including both RCTs and NRSI

4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?

For Partial Yes (all the following): searched at least 2 databases (relevant to research question) provided key word and/or search strategy justified publication restrictions (e.g. language)

For Yes, should also have (all the following): searched the reference lists / bibliographies of included studies searched trial/study registries included/consulted content experts in the field where relevant, searched for grey literature conducted search within 24 months of completion of the review

Yes Partial Yes No

5. Did the review authors perform study selection in duplicate?

For Yes, either ONE of the following:

at least two reviewers independently agreed on selection of eligible studies and achieved consensus on which studies to include Yes No

OR two reviewers selected a sample of eligible studies and achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder selected by one reviewer.

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

<p>6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?</p> <p>For Yes, either ONE of the following:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> at least two reviewers achieved consensus on which data to extract from included studies <input checked="" type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> OR two reviewers extracted data from a sample of eligible studies <u>and</u> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder extracted by one reviewer. <input type="checkbox"/> No</p>		
<p>7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</p> <p>For Partial Yes: <input checked="" type="checkbox"/> provided a list of all potentially relevant studies that were read in full-text form but excluded from the review</p> <p>For Yes, must also have: <input checked="" type="checkbox"/> Justified the exclusion from the review of each potentially relevant study <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No</p>		
<p>8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</p> <p>For Partial Yes (ALL the following):</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> described populations</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> described interventions</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> described comparators</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> described outcomes</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> described research designs</p> <p>For Yes, should also have ALL the following:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> described population in detail</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> described intervention in detail (including doses where relevant)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> described comparator in detail (including doses where relevant)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> described study's setting</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> timeframe for follow-up</p> <p><input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No</p>		
<p>9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</p> <p>RCTs</p> <p>For Partial Yes, must have assessed RoB from:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> unconcealed allocation, <i>and</i></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all-cause mortality)</p> <p>For Yes, must also have assessed RoB from:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> allocation sequence that was not truly random, <i>and</i></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome</p> <p><input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Includes only NRSI</p> <p>NRSI</p> <p>For Partial Yes, must have assessed RoB:</p> <p><input type="checkbox"/> from confounding, <i>and</i></p> <p><input type="checkbox"/> from selection bias</p> <p>For Yes, must also have assessed RoB:</p> <p><input type="checkbox"/> methods used to ascertain exposures and outcomes, <i>and</i></p> <p><input type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome</p> <p><input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> Includes only RCTs</p>		
<p>10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?</p> <p>For Yes</p> <p><input type="checkbox"/> Must have reported on the sources of funding for individual studies included in the review. Note: Reporting that the reviewers looked for this information but it was not reported by study authors also qualifies <input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> No</p>		

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?

RCTs

For Yes:

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> The authors justified combining the data in a meta-analysis | <input type="checkbox"/> Yes |
| <input type="checkbox"/> AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present. | <input type="checkbox"/> No |
| <input type="checkbox"/> AND investigated the causes of any heterogeneity | <input checked="" type="checkbox"/> No meta-analysis conducted |

For NRSI

For Yes:

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> The authors justified combining the data in a meta-analysis | <input type="checkbox"/> Yes |
| <input type="checkbox"/> AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present | <input type="checkbox"/> No |
| <input type="checkbox"/> AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available | <input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted |
| <input type="checkbox"/> AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review | |

12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?

For Yes:

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> included only low risk of bias RCTs | <input type="checkbox"/> Yes |
| <input type="checkbox"/> OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect. | <input type="checkbox"/> No |
| | <input checked="" type="checkbox"/> No meta-analysis conducted |

13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?

For Yes:

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> included only low risk of bias RCTs | <input type="checkbox"/> Yes |
| <input type="checkbox"/> OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results | <input checked="" type="checkbox"/> No |

14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?

For Yes:

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> There was no significant heterogeneity in the results | <input checked="" type="checkbox"/> Yes |
| <input checked="" type="checkbox"/> OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review | <input type="checkbox"/> No |

15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?

For Yes:

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias | <input type="checkbox"/> Yes |
| | <input type="checkbox"/> No |
| | <input checked="" type="checkbox"/> No meta-analysis conducted |

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?

For Yes:

<input checked="" type="checkbox"/> The authors reported no competing interests OR	<input checked="" type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> The authors described their funding sources and how they managed potential conflicts of interest	<input type="checkbox"/> No

To cite this tool: Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.

ARTIGO: Machado E.;dos Santos L.Z.b;Custodio L.G.; Cunali P.A. Botulinum toxin for treating muscular temporomandibular disorders: A systematic review. Dental Press Journal of Orthodontics Open Access. Volume 17, Issue 6, Pages 167 – 171. November/December, 2012.

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?	
For Yes:	Optional (recommended)
<input type="checkbox"/> Population	<input type="checkbox"/> Timeframe for follow-up
<input type="checkbox"/> Intervention	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> Comparator group	<input checked="" type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> Outcome	
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?	
For Partial Yes: The authors state that they had a written protocol or guide that included ALL the following:	For Yes: As for partial yes, plus the protocol should be registered and should also have specified:
<input type="checkbox"/> review question(s)	<input type="checkbox"/> a meta-analysis/synthesis plan, if appropriate, <i>and</i>
<input type="checkbox"/> a search strategy	<input type="checkbox"/> a plan for investigating causes of heterogeneity
<input type="checkbox"/> inclusion/exclusion criteria	<input type="checkbox"/> justification for any deviations from the protocol
<input type="checkbox"/> a risk of bias assessment	<input type="checkbox"/> Yes
	<input type="checkbox"/> Partial Yes
	<input checked="" type="checkbox"/> No
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	
For Yes, the review should satisfy ONE of the following:	
<input type="checkbox"/> Explanation for including only RCTs	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> OR Explanation for including only NRSI	<input checked="" type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> OR Explanation for including both RCTs and NRSI	
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	
For Partial Yes (all the following):	For Yes, should also have (all the following):
<input checked="" type="checkbox"/> searched at least 2 databases (relevant to research question)	<input type="checkbox"/> searched the reference lists / bibliographies of included studies
<input checked="" type="checkbox"/> provided key word and/or search strategy	<input type="checkbox"/> searched trial/study registries
<input checked="" type="checkbox"/> justified publication restrictions (e.g. language)	<input type="checkbox"/> included/consulted content experts in the field
	<input type="checkbox"/> where relevant, searched for grey literature
	<input type="checkbox"/> conducted search within 24 months of completion of the review
	<input type="checkbox"/> Yes
	<input checked="" type="checkbox"/> Partial Yes
	<input type="checkbox"/> No
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?	
For Yes, either ONE of the following:	
<input type="checkbox"/> at least two reviewers independently agreed on selection of eligible studies and achieved consensus on which studies to include	<input checked="" type="checkbox"/> Yes
<input checked="" type="checkbox"/> OR two reviewers selected a sample of eligible studies <u>and</u> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder selected by one reviewer.	<input type="checkbox"/> No

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

<p>6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?</p> <p>For Yes, either ONE of the following:</p> <p><input type="checkbox"/> at least two reviewers achieved consensus on which data to extract from included studies <input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> OR two reviewers extracted data from a sample of eligible studies <u>and</u> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder extracted by one reviewer. <input checked="" type="checkbox"/> No</p>	
<p>7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</p> <p>For Partial Yes: <input type="checkbox"/> provided a list of all potentially relevant studies that were read in full-text form but excluded from the review</p> <p>For Yes, must also have: <input type="checkbox"/> Justified the exclusion from the review of each potentially relevant study <input type="checkbox"/> Yes</p> <input type="checkbox"/> Partial Yes <input checked="" type="checkbox"/> No	
<p>8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</p> <p>For Partial Yes (ALL the following):</p> <p><input type="checkbox"/> described populations</p> <p><input type="checkbox"/> described interventions</p> <p><input type="checkbox"/> described comparators</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> described outcomes</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> described research designs</p> <p>For Yes, should also have ALL the following:</p> <p><input type="checkbox"/> described population in detail</p> <p><input type="checkbox"/> described intervention in detail (including doses where relevant)</p> <p><input type="checkbox"/> described comparator in detail (including doses where relevant)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> described study's setting</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> timeframe for follow-up</p> <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input checked="" type="checkbox"/> No	
<p>9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</p> <p>RCTs</p> <p>For Partial Yes, must have assessed RoB from:</p> <p><input type="checkbox"/> un concealed allocation, <i>and</i></p> <p><input type="checkbox"/> lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all-cause mortality)</p> <p>For Yes, must also have assessed RoB from:</p> <p><input type="checkbox"/> allocation sequence that was not truly random, <i>and</i></p> <p><input type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome</p> <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Includes only NRSI	
<p>NRSI</p> <p>For Partial Yes, must have assessed RoB:</p> <p><input type="checkbox"/> from confounding, <i>and</i></p> <p><input type="checkbox"/> from selection bias</p> <p>For Yes, must also have assessed RoB:</p> <p><input type="checkbox"/> methods used to ascertain exposures and outcomes, <i>and</i></p> <p><input type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome</p> <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> Includes only RCTs	
<p>10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?</p> <p>For Yes</p> <p><input type="checkbox"/> Must have reported on the sources of funding for individual studies included in the review. Note: Reporting that the reviewers looked for this information but it was not reported by study authors also qualifies <input type="checkbox"/> Yes</p> <input checked="" type="checkbox"/> No	

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

<p>11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</p>	
<p>RCTs</p>	
<p>For Yes:</p>	
<p><input type="checkbox"/> The authors justified combining the data in a meta-analysis</p>	<p><input type="checkbox"/> Yes</p>
<p><input type="checkbox"/> AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present.</p>	<p><input type="checkbox"/> No</p>
<p><input type="checkbox"/> AND investigated the causes of any heterogeneity</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> No meta-analysis conducted</p>
<p>For NRSI</p>	
<p>For Yes:</p>	
<p><input type="checkbox"/> The authors justified combining the data in a meta-analysis</p>	<p><input type="checkbox"/> Yes</p>
<p><input type="checkbox"/> AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present</p>	<p><input type="checkbox"/> No</p>
<p><input type="checkbox"/> AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available</p>	<p><input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted</p>
<p><input type="checkbox"/> AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review</p>	
<p>12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</p>	
<p>For Yes:</p>	
<p><input type="checkbox"/> included only low risk of bias RCTs</p>	<p><input type="checkbox"/> Yes</p>
<p><input type="checkbox"/> OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect.</p>	<p><input type="checkbox"/> No</p>
	<p><input checked="" type="checkbox"/> No meta-analysis conducted</p>
<p>13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?</p>	
<p>For Yes:</p>	
<p><input type="checkbox"/> included only low risk of bias RCTs</p>	<p><input type="checkbox"/> Yes</p>
<p><input type="checkbox"/> OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> No</p>
<p>14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</p>	
<p>For Yes:</p>	
<p><input type="checkbox"/> There was no significant heterogeneity in the results</p>	<p><input type="checkbox"/> Yes</p>
<p><input type="checkbox"/> OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> No</p>
<p>15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small, study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</p>	
<p>For Yes:</p>	
<p><input type="checkbox"/> performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias</p>	<p><input type="checkbox"/> Yes</p>
	<p><input type="checkbox"/> No</p>
	<p><input checked="" type="checkbox"/> No meta-analysis conducted</p>

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?

For Yes:

- The authors reported no competing interests OR
 The authors described their funding sources and how they managed potential conflicts of interest
- Yes
 No

To cite this tool: Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.

ARTIGO: Machado D, Martimbianco ALC, Bussadori SK, Pacheco RL, Riera R, Santos EM. Botulinum Toxin Type A for Painful Temporomandibular Disorders: Systematic Review and Meta-Analysis. J Pain. 2020 Mar-Apr;21(3-4):281-293. doi: 10.1016/j.jpain.2019.08.011. Epub 2019 Sep 9. PMID: 31513934.

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

<p>1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</p>	
<p>For Yes:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Population</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Intervention</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Comparator group</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Outcome</p>	<p>Optional (recommended)</p> <p><input type="checkbox"/> Timeframe for follow-up</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> No</p>
<p>2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</p>	
<p>For Partial Yes: The authors state that they had a written protocol or guide that included ALL the following:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> review question(s)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> a search strategy</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> inclusion/exclusion criteria</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> a risk of bias assessment</p>	<p>For Yes: As for partial yes, plus the protocol should be registered and should also have specified:</p> <p><input type="checkbox"/> a meta-analysis/synthesis plan, if appropriate, <i>and</i></p> <p><input type="checkbox"/> a plan for investigating causes of heterogeneity</p> <p><input type="checkbox"/> justification for any deviations from the protocol</p> <p><input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Partial Yes</p> <p><input type="checkbox"/> No</p>
<p>3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</p>	
<p>For Yes, the review should satisfy ONE of the following:</p> <p><input type="checkbox"/> Explanation for including only RCTs</p> <p><input type="checkbox"/> OR Explanation for including only NRSI</p> <p><input type="checkbox"/> OR Explanation for including both RCTs and NRSI</p> <p><input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> No</p>	
<p>4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</p>	
<p>For Partial Yes (all the following):</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> searched at least 2 databases (relevant to research question)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> provided key word and/or search strategy</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> justified publication restrictions (e.g. language)</p>	<p>For Yes, should also have (all the following):</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> searched the reference lists / bibliographies of included studies</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> searched trial/study registries</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> included/consulted content experts in the field</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> where relevant, searched for grey literature</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> conducted search within 24 months of completion of the review</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> Partial Yes</p> <p><input type="checkbox"/> No</p>
<p>5. Did the review authors perform study selection in duplicate?</p>	
<p>For Yes, either ONE of the following:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> at least two reviewers independently agreed on selection of eligible studies and achieved consensus on which studies to include</p> <p><input type="checkbox"/> OR two reviewers selected a sample of eligible studies and achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder selected by one reviewer.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> No</p>	

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

asac, to the 1 ababain

6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?	
For Yes, either ONE of the following:	
<input checked="" type="checkbox"/> at least two reviewers achieved consensus on which data to extract from included studies	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> OR two reviewers extracted data from a sample of eligible studies <u>and</u> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder extracted by one reviewer.	
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?	
For Partial Yes:	
<input checked="" type="checkbox"/> provided a list of all potentially relevant studies that were read in full-text form but excluded from the review	For Yes, must also have: <input checked="" type="checkbox"/> Justified the exclusion from the review of each potentially relevant study <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	
For Partial Yes (ALL the following):	
<input checked="" type="checkbox"/> described populations <input checked="" type="checkbox"/> described interventions <input checked="" type="checkbox"/> described comparators <input checked="" type="checkbox"/> described outcomes <input checked="" type="checkbox"/> described research designs	For Yes, should also have ALL the following: <input checked="" type="checkbox"/> described population in detail <input checked="" type="checkbox"/> described intervention in detail (including doses where relevant) <input checked="" type="checkbox"/> described comparator in detail (including doses where relevant) <input checked="" type="checkbox"/> described study's setting <input checked="" type="checkbox"/> timeframe for follow-up <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No
9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?	
RCTs	
For Partial Yes, must have assessed RoB from:	
<input checked="" type="checkbox"/> unconcealed allocation, <i>and</i> <input checked="" type="checkbox"/> lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all-cause mortality)	For Yes, must also have assessed RoB from: <input checked="" type="checkbox"/> allocation sequence that was not truly random, <i>and</i> <input checked="" type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Includes only NRSI
NRSI	
For Partial Yes, must have assessed RoB:	
<input type="checkbox"/> from confounding, <i>and</i> <input type="checkbox"/> from selection bias	For Yes, must also have assessed RoB: <input type="checkbox"/> methods used to ascertain exposures and outcomes, <i>and</i> <input type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> Includes only RCTs
10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?	
For Yes	
<input checked="" type="checkbox"/> Must have reported on the sources of funding for individual studies included in the review. Note: Reporting that the reviewers looked for this information but it was not reported by study authors also qualifies	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?

RCTs		
For Yes:		
<input checked="" type="checkbox"/>	The authors justified combining the data in a meta-analysis	<input checked="" type="checkbox"/> Yes
<input checked="" type="checkbox"/>	AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present.	<input type="checkbox"/> No
<input checked="" type="checkbox"/>	AND investigated the causes of any heterogeneity	<input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted
For NRSI		
For Yes:		
<input type="checkbox"/>	The authors justified combining the data in a meta-analysis	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/>	AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present	<input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/>	AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available	<input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted
<input type="checkbox"/>	AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review	

12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?

For Yes:		
<input type="checkbox"/>	included only low risk of bias RCTs	<input checked="" type="checkbox"/> Yes
<input checked="" type="checkbox"/>	OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect.	<input type="checkbox"/> No
		<input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted

13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?

For Yes:		
<input type="checkbox"/>	included only low risk of bias RCTs	<input checked="" type="checkbox"/> Yes
<input checked="" type="checkbox"/>	OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results	<input type="checkbox"/> No

14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?

For Yes:		
<input checked="" type="checkbox"/>	There was no significant heterogeneity in the results	<input checked="" type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/>	OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review	<input type="checkbox"/> No

15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?

For Yes:		
<input checked="" type="checkbox"/>	performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias	<input checked="" type="checkbox"/> Yes
		<input type="checkbox"/> No
		<input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?

For Yes:

<input type="checkbox"/> The authors reported no competing interests OR	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> The authors described their funding sources and how they managed potential conflicts of interest	<input checked="" type="checkbox"/> No

To cite this tool: Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.

ARTIGO: Patel J, Cardoso JA, Mehta S. A systematic review of botulinum toxin in the management of patients with temporomandibular disorders and bruxism. Br Dent J. 2019 May;226(9):667-672. doi: 10.1038/s41415-019-0257-z. PMID: 31076698.

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?	
For Yes:	Optional (recommended)
<input checked="" type="checkbox"/> Population	<input type="checkbox"/> Timeframe for follow-up
<input checked="" type="checkbox"/> Intervention	<input checked="" type="checkbox"/> Yes
<input checked="" type="checkbox"/> Comparator group	<input type="checkbox"/> No
<input checked="" type="checkbox"/> Outcome	
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?	
For Partial Yes: The authors state that they had a written protocol or guide that included ALL the following:	For Yes: As for partial yes, plus the protocol should be registered and should also have specified:
<input type="checkbox"/> review question(s)	<input type="checkbox"/> a meta-analysis/synthesis plan, if appropriate, <i>and</i>
<input type="checkbox"/> a search strategy	<input type="checkbox"/> a plan for investigating causes of heterogeneity
<input type="checkbox"/> inclusion/exclusion criteria	<input type="checkbox"/> justification for any deviations from the protocol
<input type="checkbox"/> a risk of bias assessment	<input type="checkbox"/> Yes
	<input type="checkbox"/> Partial Yes
	<input checked="" type="checkbox"/> No
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	
For Yes, the review should satisfy ONE of the following:	
<input type="checkbox"/> Explanation for including only RCTs	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> OR Explanation for including only NRSI	<input checked="" type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> OR Explanation for including both RCTs and NRSI	
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	
For Partial Yes (all the following):	For Yes, should also have (all the following):
<input checked="" type="checkbox"/> searched at least 2 databases (relevant to research question)	<input type="checkbox"/> searched the reference lists / bibliographies of included studies
<input checked="" type="checkbox"/> provided key word and/or search strategy	<input type="checkbox"/> searched trial/study registries
<input type="checkbox"/> justified publication restrictions (e.g. language)	<input type="checkbox"/> included/consulted content experts in the field
	<input type="checkbox"/> where relevant, searched for grey literature
	<input type="checkbox"/> conducted search within 24 months of completion of the review
	<input type="checkbox"/> Yes
	<input type="checkbox"/> Partial Yes
	<input checked="" type="checkbox"/> No
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?	
For Yes, either ONE of the following:	
<input type="checkbox"/> at least two reviewers independently agreed on selection of eligible studies and achieved consensus on which studies to include	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> OR two reviewers selected a sample of eligible studies <u>and</u> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder selected by one reviewer.	<input checked="" type="checkbox"/> No

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?

For Yes, either ONE of the following:

at least two reviewers achieved consensus on which data to extract from included studies Yes

OR two reviewers extracted data from a sample of eligible studies and achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder extracted by one reviewer. No

7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?

For Partial Yes:

provided a list of all potentially relevant studies that were read in full-text form but excluded from the review

For Yes, must also have:

Justified the exclusion from the review of each potentially relevant study Yes

Partial Yes No

8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?

For Partial Yes (ALL the following):

described populations

described interventions

described comparators

described outcomes

described research designs

For Yes, should also have ALL the following:

described population in detail Yes

described intervention in detail (including doses where relevant) Partial Yes

described comparator in detail (including doses where relevant) No

described study's setting

timeframe for follow-up

9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?

RCTs

For Partial Yes, must have assessed RoB from:

unconcealed allocation, *and*

lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all-cause mortality)

For Yes, must also have assessed RoB from:

allocation sequence that was not truly random, *and*

selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome

Yes

Partial Yes

No

Includes only NRSI

NRSI

For Partial Yes, must have assessed RoB:

from confounding, *and*

from selection bias

For Yes, must also have assessed RoB:

methods used to ascertain exposures and outcomes, *and*

selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome

Yes

Partial Yes

No

Includes only RCTs

10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?

For Yes

Must have reported on the sources of funding for individual studies included in the review. Note: Reporting that the reviewers looked for this information but it was not reported by study authors also qualifies Yes

No

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

<p>11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</p>	
<p>RCTs For Yes:</p> <p><input type="checkbox"/> The authors justified combining the data in a meta-analysis</p> <p><input type="checkbox"/> AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present.</p> <p><input type="checkbox"/> AND investigated the causes of any heterogeneity</p>	<p><input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> No meta-analysis conducted</p>
<p>For NRSI For Yes:</p> <p><input type="checkbox"/> The authors justified combining the data in a meta-analysis</p> <p><input type="checkbox"/> AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present</p> <p><input type="checkbox"/> AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available</p> <p><input type="checkbox"/> AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review</p>	<p><input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted</p>
<p>12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</p>	
<p>For Yes:</p> <p><input type="checkbox"/> included only low risk of bias RCTs</p> <p><input type="checkbox"/> OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect.</p>	<p><input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> No meta-analysis conducted</p>
<p>13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?</p>	
<p>For Yes:</p> <p><input type="checkbox"/> included only low risk of bias RCTs</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> No</p>
<p>14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</p>	
<p>For Yes:</p> <p><input type="checkbox"/> There was no significant heterogeneity in the results</p> <p><input type="checkbox"/> OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review</p>	<p><input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> No</p>
<p>15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</p>	
<p>For Yes:</p> <p><input type="checkbox"/> performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias</p>	<p><input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> No meta-analysis conducted</p>

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?

For Yes:

- The authors reported no competing interests OR
 The authors described their funding sources and how they managed potential conflicts of interest
- Yes
 No

To cite this tool: Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.

ARTIGO: Thambar S, Kulkarni S, Armstrong S, Nikolarakos D. Botulinum toxin in the management of temporomandibular disorders: a systematic review. Br J Oral Maxillofac Surg (2020). DOI: 10.1016/j.bjoms.2020.02.007.

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

<p>1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</p>		
<p>For Yes:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Population</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Intervention</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Comparator group</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Outcome</p>	<p>Optional (recommended)</p> <p><input type="checkbox"/> Timeframe for follow-up</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> No</p>
<p>2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</p>		
<p>For Partial Yes: The authors state that they had a written protocol or guide that included ALL the following:</p> <p><input type="checkbox"/> review question(s)</p> <p><input type="checkbox"/> a search strategy</p> <p><input type="checkbox"/> inclusion/exclusion criteria</p> <p><input type="checkbox"/> a risk of bias assessment</p>	<p>For Yes: As for partial yes, plus the protocol should be registered and should also have specified:</p> <p><input type="checkbox"/> a meta-analysis/synthesis plan, if appropriate, <i>and</i></p> <p><input type="checkbox"/> a plan for investigating causes of heterogeneity</p> <p><input type="checkbox"/> justification for any deviations from the protocol</p>	<p><input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> Partial Yes</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> No</p>
<p>3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</p>		
<p>For Yes, the review should satisfy ONE of the following:</p> <p><input type="checkbox"/> <i>Explanation for</i> including only RCTs</p> <p><input type="checkbox"/> OR <i>Explanation for</i> including only NRSI</p> <p><input type="checkbox"/> OR <i>Explanation for</i> including both RCTs and NRSI</p>		<p><input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> No</p>
<p>4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</p>		
<p>For Partial Yes (all the following):</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> searched at least 2 databases (relevant to research question)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> provided key word and/or search strategy</p> <p><input type="checkbox"/> justified publication restrictions (e.g. language)</p>	<p>For Yes, should also have (all the following):</p> <p><input type="checkbox"/> searched the reference lists / bibliographies of included studies</p> <p><input type="checkbox"/> searched trial/study registries</p> <p><input type="checkbox"/> included/consulted content experts in the field</p> <p><input type="checkbox"/> where relevant, searched for grey literature</p> <p><input type="checkbox"/> conducted search within 24 months of completion of the review</p>	<p><input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> Partial Yes</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> No</p>
<p>5. Did the review authors perform study selection in duplicate?</p>		
<p>For Yes, either ONE of the following:</p> <p><input type="checkbox"/> at least two reviewers independently agreed on selection of eligible studies and achieved consensus on which studies to include</p> <p><input type="checkbox"/> OR two reviewers selected a sample of eligible studies and achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder selected by one reviewer.</p>		<p><input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> No</p>

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

<p>6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?</p> <p>For Yes, either ONE of the following:</p> <p><input type="checkbox"/> at least two reviewers achieved consensus on which data to extract from included studies</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> OR two reviewers extracted data from a sample of eligible studies <u>and</u> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder extracted by one reviewer.</p> <p style="text-align: right;"><input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> No</p>		
<p>7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</p> <p>For Partial Yes: <input checked="" type="checkbox"/> provided a list of all potentially relevant studies that were read in full-text form but excluded from the review</p> <p>For Yes, must also have: <input checked="" type="checkbox"/> Justified the exclusion from the review of each potentially relevant study</p> <p style="text-align: right;"><input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No</p>		
<p>8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</p> <p>For Partial Yes (ALL the following):</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> described populations</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> described interventions</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> described comparators</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> described outcomes</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> described research designs</p> <p>For Yes, should also have ALL the following:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> described population in detail</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> described intervention in detail (including doses where relevant)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> described comparator in detail (including doses where relevant)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> described study's setting timeframe for follow-up</p> <p style="text-align: right;"><input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No</p>		
<p>9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</p> <p>RCTs</p> <p>For Partial Yes, must have assessed RoB from:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> unconcealed allocation, <i>and</i> lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all-cause mortality)</p> <p>For Yes, must also have assessed RoB from:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> allocation sequence that was not truly random, <i>and</i> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome</p> <p style="text-align: right;"><input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Includes only NRSI</p>		
<p>NRSI</p> <p>For Partial Yes, must have assessed RoB:</p> <p><input type="checkbox"/> from confounding, <i>and</i></p> <p><input type="checkbox"/> from selection bias</p> <p>For Yes, must also have assessed RoB:</p> <p><input type="checkbox"/> methods used to ascertain exposures and outcomes, <i>and</i></p> <p><input type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome</p> <p style="text-align: right;"><input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> Includes only RCTs</p>		
<p>10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?</p> <p>For Yes</p> <p><input type="checkbox"/> Must have reported on the sources of funding for individual studies included in the review. Note: Reporting that the reviewers looked for this information but it was not reported by study authors also qualifies</p> <p style="text-align: right;"><input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> No</p>		

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

<p>11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</p>	
<p>RCTs For Yes:</p> <p><input type="checkbox"/> The authors justified combining the data in a meta-analysis</p> <p><input type="checkbox"/> AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present.</p> <p><input type="checkbox"/> AND investigated the causes of any heterogeneity</p>	<p><input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> No meta-analysis conducted</p>
<p>For NRSI For Yes:</p> <p><input type="checkbox"/> The authors justified combining the data in a meta-analysis</p> <p><input type="checkbox"/> AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present</p> <p><input type="checkbox"/> AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available</p> <p><input type="checkbox"/> AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review</p>	<p><input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted</p>
<p>12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</p>	
<p>For Yes:</p> <p><input type="checkbox"/> included only low risk of bias RCTs</p> <p><input type="checkbox"/> OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect.</p>	<p><input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> No meta-analysis conducted</p>
<p>13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?</p>	
<p>For Yes:</p> <p><input type="checkbox"/> included only low risk of bias RCTs</p> <p><input type="checkbox"/> OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results</p>	<p><input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> No</p>
<p>14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</p>	
<p>For Yes:</p> <p><input type="checkbox"/> There was no significant heterogeneity in the results</p> <p><input type="checkbox"/> OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review</p>	<p><input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> No</p>
<p>15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</p>	
<p>For Yes:</p> <p><input type="checkbox"/> performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias</p>	<p><input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> No meta-analysis conducted</p>

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?

For Yes:

<input checked="" type="checkbox"/> The authors reported no competing interests OR	<input checked="" type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> The authors described their funding sources and how they managed potential conflicts of interest	<input type="checkbox"/> No

To cite this tool: Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.