

Beatriz Araujo Esteves Calçada

Beatriz Fernandes Branco Matos

TOXINA BOTULÍNICA COMO AUXÍLIO NO CONTROLE DO BRUXISMO

Rio de Janeiro, Rj.

2023

Beatriz Araujo Esteves Calçada

Beatriz Fernandes Branco Matos

TOXINA BOTULÍNICA COMO AUXÍLIO NO CONTROLE DO BRUXISMO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Universidade do Grande Rio “Professor José de Souza Herdy”, como parte dos requisitos parciais para obtenção do grau de bacharel em Odontologia.

Orientador(a): Sandra Albuquerque

Rio de Janeiro – RJ.

2023

Beatriz Araujo Esteves Calçada

Beatriz Fernandes Branco Matos

TOXINA BOTULÍNICA COMO AUXÍLIO NO CONTROLE DO BRUXISMO

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Universidade do
Grande Rio "Professor José de Souza
Herdy", como parte dos requisitos
parciais para obtenção do grau de
bacharel em Odontologia

Aprovado em 06 de 12 de 23.

Banca Examinadora

Prof. Sandra Albuquerque
Universidade do Grande Rio

Prof. Walter Arthur Valente
Universidade do Grande Rio

Prof. Rodrigo Correia
Universidade do Grande Rio

RESUMO

O bruxismo é definido pelo ato de ranger ou pressionar os dentes, envolvendo músculos como o masseter e o temporal. Esse comportamento inadequado pode causar diversos problemas, incluindo o desgaste dental, dor e danos a restaurações dentárias. Ele pode manifestar-se durante o sono ou enquanto a pessoa está acordada. Este estudo tem como foco principal analisar a eficácia da toxina botulínica como tratamento para o bruxismo, bem como seus potenciais efeitos colaterais. A investigação se baseia em uma análise literária de informações retiradas de fontes como PubMed, Google Acadêmico e Scielo. A toxina botulínica é considerada uma opção de tratamento promissora, visando diminuir os sintomas dolorosos dessa condição. Dada a novidade de sua utilização nesse contexto, são necessários estudos mais rigorosos para garantir a confiabilidade e segurança de seus resultados.

Palavras-chaves: Bruxismo. Toxina botulínica. Tratamento

ABSTRACT

Bruxism is defined by the act of grinding or pressing the teeth, involving muscles such as the masseter and temporalis. This inappropriate behavior can cause a variety of problems, including tooth wear, pain and damage to dental restorations. It can manifest itself during sleep or while the person is awake. This study's main focus is to analyze the effectiveness of botulinum toxin as a treatment for bruxism, as well as its potential side effects. The investigation is based on a literary analysis of information taken from sources such as PubMed, Google Scholar and Scielo. Botulinum toxin is considered a promising treatment option, aiming to reduce the painful symptoms of this condition. Given the novelty of its use in this context, more rigorous studies are needed to ensure the reliability and safety of its results.

Keywords: Bruxism. Botulinum toxin. Treatment

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	6
2 REVISÃO DE LITERATURA	8
2.1 DEFINIÇÃO	8
2.2 ETIOLOGIA	9
2.3 TRATAMENTO	10
2.4 TOXINA BOTULÍNICA	11
2.5 CONTRAINDICAÇÕES E EFEITOS ADVERSOS	16
3 DISCUSSÃO	20
4 CONCLUSÃO	23
REFERÊNCIAS.....	24

1 INTRODUÇÃO

O bruxismo é identificado pelo ranger ou pela compressão excessiva dos dentes, podendo manifestar-se tanto durante o sono quanto durante a vigília. Com uma etiologia multifatorial, essa condição patológica pode resultar em efeitos prejudiciais tanto estéticos, como o desgaste dos dentes, quanto funcionais, incluindo dores e disfunções temporomandibulares.¹

O bruxismo apresenta duas categorias distintas: o bruxismo do sono, caracterizado por uma atividade muscular rítmica ou não-rítmica durante o sono, e o bruxismo em vigília, que se manifesta como uma atividade muscular envolvendo contato repetitivo, segurando e/ou fixando os dentes, ou empurrando a mandíbula. A prevalência do bruxismo do sono é estimada em cerca de 16% na população adulta, enquanto o bruxismo em vigília afeta aproximadamente 24% da mesma população.²

O bruxismo é marcado pelo ranger dos dentes, resultante da contração dos músculos masseter, temporal e outros músculos da maxila. Essa condição pode ocasionar a hipertrofia dos músculos mastigatórios, a perda de superfície dentária, a fenda de restaurações ou dentes, a sensibilidade ou dor nos dentes, e a perda do suporte periodontal.³

Forças excessivas sobre os dentes podem desencadear a reabsorção do osso alveolar, resultando no alargamento do espaço do ligamento periodontal. Isso também pode levar a um aumento na mobilidade dos dentes, que pode ser de natureza temporária ou permanente.³

Como opção de tratamento para o bruxismo, além das abordagens farmacológicas, como ansiolíticos e antidepressivos, e das placas oclusais, a toxina botulínica tem sido empregada. Reconhecida previamente na medicina estética, essa substância agora é utilizada na Odontologia com propósitos terapêuticos para tratar essa parafunção. A administração ocorre por meio de injeções nos músculos mastigatórios, buscando reduzir os sintomas e promover o relaxamento muscular.⁴

O manejo da dor miofascial pode apresentar desafios tanto para os clínicos quanto para os pacientes, uma vez que a maioria desses distúrbios engloba múltiplos componentes, tais como somáticos, neurogênicos e psicogênicos. Além disso, pode resistir às abordagens terapêuticas convencionais, sejam elas médicas ou comportamentais. Não há um consenso claro sobre os mecanismos pelos quais o Botox atua na redução da dor nesse contexto.⁵

Este trabalho de conclusão de curso tem como objetivo avaliar o uso da toxina botulínica e seus efeitos no tratamento do bruxismo. A escolha desse tema decorre da necessidade de compreender a ação da toxina botulínica nos músculos mastigatórios, bem como seus benefícios e possíveis consequências para os pacientes que a utilizam, buscando assim minimizar os efeitos do bruxismo.

O objetivo deste estudo foi verificar, através de uma revisão bibliográfica, a eficácia da toxina botulínica como tratamento para o bruxismo, descrever o mecanismo de ação da toxina botulínica nos músculos afetados na atividade do bruxismo, compreender os efeitos desse fármaco na musculatura mastigatória e

analisar as vantagens e desvantagens do uso da toxina botulínica no tratamento do bruxismo.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 DEFINIÇÃO

O bruxismo é caracterizado como um padrão oral estereotipado não funcional, caracterizado pelo ranger e/ou apertar dos dentes e dos músculos da mandíbula. A sobrecarga no sistema estomatognático resultante do bruxismo pode acarretar efeitos prejudiciais nos componentes desse sistema, incluindo dentes, articulações temporomandibulares (ATM) e músculos associados.¹

Conforme apontado por Beddis, Pemberton e Davies ³, o bruxismo pode resultar em hipertrofia dos músculos mastigatórios, perda de superfície dentária, fissuras em restaurações, sensibilidade ou dor nos dentes, e comprometimento do suporte periodontal.

O bruxismo pode resultar no desgaste dos dentes e das próteses dentárias, falhas em implantes, sensibilidade dentária, dor nos dentes, na mandíbula, nos músculos mastigatórios e na articulação temporomandibular (ATM), além de causar dores no pescoço e na cabeça, doença periodontal, dor oral ou facial e potencial perda dentária. Esses problemas podem estar associados a contrações intensas dos músculos temporal e masseter durante o sono, de forma inconsciente.⁵

O bruxismo apresenta duas distintas manifestações ao longo do dia: pode ocorrer durante o período de vigília, conhecido como bruxismo em vigília, ou durante o sono, denominado bruxismo do sono. Estima-se que aproximadamente 24% dos adultos vivenciem o bruxismo em vigília, enquanto cerca de 16% manifestem o bruxismo do sono.⁴

Em 2018, uma reunião de consenso internacional estabeleceu a definição de bruxismo, classificando o bruxismo do sono como uma atividade muscular, rítmica ou não-rítmica, que ocorre durante o sono. Já o bruxismo em vigília foi descrito como uma atividade muscular caracterizada pelo contato dental repetitivo, segurando e/ou fixando, ou empurrando a mandíbula. Importante notar que em indivíduos saudáveis, esse comportamento não é considerado um distúrbio de movimento ou do sono, mas sim um comportamento.⁶

No mesmo consenso de 2018, o bruxismo foi avaliado como um fator de proteção em situações específicas, como no caso de pacientes diagnosticados com refluxo esofágico e apneia obstrutiva do sono.⁶

A prevalência do bruxismo apresenta uma ampla variação na literatura, abrangendo de 6% a 91% da população adulta. Independentemente das diferenças de gênero, muitos indivíduos lidam com essa parafunção problemática.¹

Jadhao e colaboradores ⁷ observam que a prevalência do bruxismo em adultos jovens, com idades entre 18 e 29 anos, é de 13%, diminuindo para 3% em indivíduos com mais de 60 anos. Cerca de 85% a 90% da população em geral relata experienciar bruxismo em algum grau durante algum período da vida. A prevalência do bruxismo varia entre 20% e 25% em crianças, 5% a 13% em adultos e 3% em idosos.

O bruxismo pode ser categorizado como primário, quando não há uma doença causativa preexistente, ou secundário, quando surge como consequência de uma condição psiquiátrica ou médica.³

2.2 ETIOLOGIA

O bruxismo é uma condição oral relevante que envolve pesquisadores e profissionais de diversos campos médicos, como medicina do sono, neurologia e psicologia. Além disso, representa um tema de interesse para os dentistas devido ao seu potencial impacto clínico no sistema estomatognático. A abordagem clínica desse fenômeno deve levar em consideração sua natureza multifatorial. Em outras palavras, o termo "bruxismo" engloba diferentes entidades com etiologias diversas e implicações clínicas variadas.⁸

Segundo Beddis, Pemberton e Davies ³, o bruxismo do sono, em um passado recente, era considerado um movimento relacionado à disfunção, mas agora é reconhecido como uma condição centralmente controlada, influenciada por diversos fatores de risco. Embora se tenham proposto fatores etiológicos, como estresse emocional, distúrbios neurológicos e o uso de certas drogas, a etiologia e fisiopatologia do bruxismo permanecem incertas, apesar de sugerirem uma origem multifatorial mediada pelo sistema nervoso central e autônomo.⁹

Tinastepe, Küçük e Oral ¹ afirmam que, embora o bruxismo não represente um risco de vida, ele impacta a qualidade de vida. Diversas teorias foram propostas para explicar a etiologia do bruxismo; no entanto, permanece inconclusiva. Apesar de anteriormente se acreditar que distúrbios oclusais ou outros fatores morfológicos fossem os principais causadores do bruxismo, as pesquisas não mais sustentam essa hipótese. Em vez disso, têm-se concentrado em fatores centrais, como distúrbios do sistema dopaminérgico central e distúrbios do sono, além de considerar fatores psicológicos, como características do estresse e da personalidade. Reconhece-se amplamente atualmente que o bruxismo está relacionado à ativação do sistema nervoso central durante o sono. Diversos fatores de risco podem contribuir para o bruxismo do sono, incluindo elementos exógenos, como tabagismo, consumo excessivo de álcool, cafeína e medicamentos, bem como fatores psicossociais, como estresse e ansiedade exacerbados. Distúrbios do sono que envolvem excitação durante o sono, juntamente com outras condições como apneia e refluxo, também são considerados como contribuintes. A natureza sistêmica desses fatores de risco destaca a necessidade de afastar-se de conceitos anteriores de bruxismo como sendo periféricamente estimulado, ou seja, relacionado a características da oclusão, e caminhar em direção à aceitação do controle central dessa condição.

Almeida-Leite, Stuginski-Barbosa e Conti ¹⁰, em um recente artigo, destacam que a relação entre bruxismo e aspectos psicológicos foi documentada, embora a intensidade do bruxismo do sono não tenha demonstrado associação com estresse, depressão, DTM (Disfunção Temporomandibular) ou dor relacionada à DTM. Uma revisão sistemática realizada em por Polmann e colaboradores ¹¹ relatou que certos sintomas específicos ligados ao transtorno de ansiedade podem estar associados ao provável bruxismo do sono. Em contrapartida, o bruxismo em vigília está vinculado a fatores psicossociais, como ansiedade, estresse e dificuldade em identificar e descrever sentimentos, tão relevantes quanto causas somáticas em sua ocorrência e

manutenção. Pacientes com níveis elevados de estresse têm aproximadamente 6 vezes mais chances de relatar bruxismo em vigília. A contração muscular prolongada na região da cabeça e do pescoço também está relacionada à postura corporal necessária associada à resposta de luta ou fuga. Portanto, a contração muscular observada no bruxismo em vigília pode ser parte do comportamento defensivo associado à ansiedade e ao estresse. Os processos ligados à ansiedade ocorrem no Sistema Nervoso Central (SNC) e envolvem interações entre o córtex pré-frontal, estruturas límbicas, paralímbicas e regiões motoras do tronco cerebral, resultando em respostas motoras e fisiológicas relacionadas ao estresse. Em condições não estressantes, as regiões do córtex pré-frontal regulam o comportamento, o pensamento e a emoção, incluindo a inibição de respostas motoras inadequadas. Contudo, em situações estressantes, a amígdala ativa vias no hipotálamo e tronco cerebral, prejudicando a regulação do córtex pré-frontal.

2.3 TRATAMENTO

Ao longo do tempo, houve uma mudança nas opiniões consensuais sobre a administração e abordagem para o tratamento do bruxismo. Anteriormente, existia uma inclinação para considerar procedimentos odontológicos invasivos, uma vez que o fator oclusal era associado como possível causa do bruxismo. No entanto, atualmente, há uma ênfase maior nos fatores psicossociais e sociais. Quando é necessária intervenção dentária, a abordagem mantida é a mais conservadora possível.⁴

O bruxismo em si não requer tratamento, sendo indicado somente quando surgem problemas como consequência do bruxismo. Os ajustes oclusais irreversíveis não têm respaldo em evidências para a gestão do bruxismo.¹²

Na literatura, diversas alternativas de tratamento para o bruxismo têm sido propostas. Entre elas, destacam-se medidas de higiene do sono combinadas com técnicas de relaxamento, terapia com placas oclusais, abordagens medicamentosas e estimulação elétrica dependente. Os tratamentos conservadores, como fisioterapia, intervenção psicossocial e o uso de placas, que são não invasivos, indolores e econômicos, demandam boa adesão do paciente para alcançar eficácia. Em contrapartida, o tratamento medicamentoso, embora mais eficaz, exige menos adesão, porém, está sujeito a restrições devido a contraindicações em alguns casos, dependendo do estado de saúde do paciente.⁷

Patel, Cardoso e Mehta ⁴ destacam que o tratamento do bruxismo pode incluir o uso de uma placa de estabilização de cobertura total. Essa placa oclusal é um dispositivo confeccionado a partir de resina acrílica autopolimerizável. Geralmente, ela é aplicada à maxila superior, cobrindo todos os dentes e é determinada pela posição de relação cêntrica. No entanto, dispositivos removíveis, como a placa oclusal, podem proporcionar resultados de tratamento imprevisíveis, uma vez que dependem da adesão do paciente.

No momento, a placa é amplamente reconhecida como a primeira opção para proteger dentes e próteses contra danos. Apesar de diversas modalidades de tratamento, incluindo abordagens comportamentais e manejo farmacológico, terem sido exploradas para o bruxismo, ainda não foram identificadas estratégias eficazes

de tratamento para controlar as intensas contrações dos músculos mastigatórios durante o sono em pacientes com bruxismo do sono.¹³

Diversas abordagens terapêuticas para o manejo do bruxismo foram exploradas, incluindo placas oclusais, medicamentos como benzodiazepínicos e terapia cognitivo-comportamental. No entanto, essas terapias não demonstraram ser completamente eficazes, uma vez que seus efeitos parecem não resolver a causa subjacente, focando principalmente no alívio dos sinais e sintomas, auxiliando na limitação dos efeitos destrutivos do bruxismo nas estruturas anatômicas. Recentemente, a toxina botulínica tem se mostrado eficaz para diversas patologias médicas, sendo utilizada tanto pelos seus efeitos terapêuticos quanto na medicina estética. Nos últimos anos, observa-se uma crescente tendência no uso desse fármaco para controlar a atividade do bruxismo.⁹

A maioria das abordagens terapêuticas para o tratamento do bruxismo envolve uma combinação de placas oclusais, terapias comportamentais e medicamentos que atuam no sistema nervoso central. No entanto, não existem evidências suficientes de controle baseado na eficácia, exceto no caso do uso de placas oclusais, para estabelecer um padrão definitivo no controle do bruxismo. O objetivo comum da terapia para o bruxismo é o relaxamento muscular, e diversas opções foram introduzidas para alcançar essa meta, incluindo a aplicação de toxina botulínica.⁸

2.4 TOXINA BOTULÍNICA

Em busca de identificar uma modalidade terapêutica mais eficaz, avanços recentes têm revelado que o bruxismo é resultado de níveis elevados de atividade motora mediada centralmente nos músculos da mandíbula, sugerindo que reduções nessa atividade podem ser benéficas. As toxinas botulínicas, proteases que bloqueiam a liberação de acetilcolina, têm a capacidade de inibir a contração muscular, tornando-se aplicáveis ao tratamento do bruxismo.¹⁴

A atividade persistente de contração dos músculos mastigatórios provoca isquemia nas células musculares. Essa isquemia, por sua vez, desencadeia a liberação de serotonina ou substâncias indutoras de dor dos tecidos circundantes. Esse mediador da dor transmite sinais de dor do córtex cerebral às terminações nervosas. O fenômeno de feedback transmitido ao córtex cerebral resulta em contração muscular, estabelecendo um círculo vicioso que contribui para doenças como espasmos musculares e miosite. Simultaneamente, induz a dor referida, manifestando-se em uma variedade de sintomas, como enxaqueca, rigidez na coluna cervical e hipersensibilidade dos dentes. Além disso, essa condição se torna uma causa de dor persistente na articulação temporomandibular.¹⁵

A toxina botulínica desempenha um papel significativo na interrupção desse círculo vicioso decorrente da contração muscular persistente. Ela interrompe o fenômeno do feedback ao reduzir a contração muscular por meio de uma paralisia flácida, promovendo o relaxamento dos músculos e facilitando o suprimento sanguíneo para as células do tecido muscular.¹⁵

As neurotoxinas botulínicas são geradas pela bactéria anaeróbica gram-positiva *Clostridium botulinum*, da qual diversos sorotipos foram identificados. A

neurotoxina botulínica tipo A é a mais amplamente empregada clinicamente devido à sua prolongada eficácia, que perdura por 3 a 4 meses.²

Essa toxina foi identificada após a ingestão de linguiça de sangue mal preparada. A toxina botulínica tem sido objeto de pesquisa clínica desde o final da década de 1970 para o tratamento de diversas condições associadas à extrema contração muscular ou dor. Além disso, ela é a escolha principal para o tratamento de rugas localizadas no terço superior da face, sendo amplamente utilizada na prevenção e correção de alterações decorrentes da contração muscular nos terços médio e inferior da face, incluindo o bruxismo. O *Clostridium botulinum* foi inicialmente identificado em 1897, na Bélgica.⁷

A toxina botulínica tem sido empregada no tratamento tanto de questões cosméticas quanto não-cosméticas, abrangendo condições como tremor, espasmo hemifacial, disfunção da articulação temporomandibular, mialgias, sialorreia, hiperidrose, dor de cabeça e bruxismo.²

Um dos pioneiros na investigação dessa toxina foi Brooks em 1953¹, ele demonstrou que ao injetar TBA no músculo, inibiu a liberação de acetilcolina na junção neuromuscular e transformou os filamentos motores nervosos em não excitáveis. Desde então, ficou evidenciado que a toxina inibe os nervos sinaptossomais associados à proteína 25 (SNAP-25), uma proteína envolvida na liberação de vesículas preenchidas com acetilcolina na fenda sináptica. Diferentes sorotipos de neurotoxinas botulínicas atuam sobre diferentes proteínas envolvidas no processo, mas o resultado é sempre a inibição da liberação do transmissor. A duração desse efeito reversível depende do sorotipo utilizado.¹ A toxina botulínica é uma exotoxina que bloqueia a liberação de acetilcolina nas terminações nervosas colinérgicas na junção neuromuscular, resultando na inatividade dos músculos ou glândulas.⁵

A neurotoxina botulínica é uma toxina biológica potente e uma ferramenta terapêutica robusta para um número crescente de aplicações clínicas orofaciais. Esta toxina promove o relaxamento do músculo estriado ao inibir a liberação de acetilcolina dos terminais nervosos pré-sinápticos, bloqueando assim a junção neuromuscular. Além disso, exerce um efeito antinociceptivo, reduzindo a percepção e a transmissão de estímulos dolorosos através da liberação de mediadores inflamatórios, como substância P e glutamato, nas terminações nervosas sensoriais.¹⁶

Em doses terapêuticas, a toxina botulínica induz uma obstrução na ligação da acetilcolina em direção ao músculo, resultando no relaxamento muscular. Dessa forma, essa toxina emergiu como uma alternativa potencial para o controle do bruxismo em pacientes com dor miofascial.¹³

A inibição da liberação de acetilcolina e da excitabilidade muscular é gradual, e os sinais começam a se manifestar dentro de alguns dias a uma semana. O efeito atinge seu pico máximo entre 5 a 6 semanas, após o qual desaparece progressivamente.¹⁷ Ao término do período de ação, novas junções neuromusculares e conexões axonais são estabelecidas, gradualmente substituindo as junções não funcionais. A recuperação da função muscular ocorre ao longo de um período de três a seis meses.¹⁸

As injeções de Botox® são administradas diretamente nos músculos masseter e temporais para induzir o relaxamento, com uma dosagem variando entre 25 a 100 UI por lado. Isso ocorre porque o músculo masseter contribui aproximadamente com 43% da força intrínseca dos músculos que fecham a maxila, o músculo temporal com 36%, e o pterigoideo medial com 21%.²

Os efeitos clínicos geralmente se manifestam entre o primeiro e o terceiro dia após a injeção, alcançando um efeito máximo em uma a duas semanas. A duração típica do efeito é de três a quatro meses.⁶ Entretanto, a transmissão neuromuscular é restabelecida pelo desenvolvimento de novos terminais axonais, tornando o bloqueio temporário. Portanto, o tratamento com a toxina botulínica é, na verdade, uma abordagem paliativa e não uma opção curativa.¹⁸

O mesmo autor também afirma que, embora nenhum protocolo definido tenha sido estabelecido, vários relatos de casos documentaram uma redução significativa da dor e uma melhoria na função e abertura da boca com doses variando de 25 a 150 UI de Botox® administradas por via intramuscular nos músculos temporal e masseter. É importante notar que o efeito terapêutico da preparação de Botox® pode ser neutralizado por anticorpos formados contra ela. Estima-se que entre 40% a 60% dos indivíduos injetados com Botox® desenvolvam anticorpos, porém, apenas 2% a 5% desses anticorpos impedem a ação da toxina na junção neuromuscular. Para minimizar a probabilidade de desenvolvimento de anticorpos, a dose efetiva não deve ser ultrapassada, e os intervalos entre as aplicações não devem ser inferiores a 12 semanas.¹

Poucos estudos foram conduzidos para avaliar os efeitos da toxina botulínica em pacientes com bruxismo. Um desses estudos é o ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, conduzido por Guarda-Nardini e colaboradores¹⁹, com um período de acompanhamento de seis meses. O objetivo principal foi avaliar a eficácia da toxina botulínica tipo A, Botox®, no tratamento de sintomas de dor miofascial e na redução da hiperatividade muscular em pacientes com bruxismo.

O estudo incluiu vinte pacientes, sendo dez homens e dez mulheres, com idades entre 25 e 45 anos, diagnosticados clinicamente com bruxismo e dor miofascial nos músculos mastigatórios. Destes, dez foram submetidos a tratamento com injeções de toxina botulínica, enquanto o grupo controle, composto por outros dez indivíduos, recebeu injeções salinas de placebo. Vários parâmetros clínicos, tanto objetivos quanto subjetivos, foram avaliados no início do estudo e nas semanas subsequentes, incluindo dor em repouso e durante a mastigação, eficiência da mastigação, abertura máxima da boca, movimentos lateroprotusivos e de lateralidade, limitação funcional durante movimentos usuais da mandíbula, eficácia subjetiva do tratamento e tolerância ao mesmo.¹⁹

A avaliação da dor foi realizada utilizando a escala analógica visual (VAS), variando de 0 a 10, antes e após a aplicação da toxina botulínica. A análise descritiva revelou que as melhorias nas variáveis de resultado clínico, tanto objetivas (variação dos movimentos mandibulares) quanto subjetivas (dor em repouso e durante a mastigação), foram mais significativas no grupo tratado com Botox® em comparação com o grupo tratado com placebo. Embora algumas diferenças não tenham atingido significância estatística devido ao tamanho pequeno da amostra, os pacientes

tratados com toxina botulínica relataram uma melhora subjetiva maior na eficácia do tratamento em comparação aos que receberam placebo.¹⁹

Um estudo relevante para essa abordagem foi conduzido por Shim e colaboradores¹³ envolvendo vinte indivíduos com diagnóstico clínico de bruxismo do sono. No grupo A, dez participantes receberam injeções bilaterais de Botox®, 25 U por músculo, exclusivamente nos músculos masseteres. Enquanto isso, no grupo B, os outros dez indivíduos receberam injeções nos músculos masseteres e temporais. As gravações vídeo-polissonográficas (PSG), consideradas o padrão ouro para o diagnóstico, foram realizadas antes e quatro semanas após as injeções. Parâmetros como frequência de episódios, intensidade por episódio, duração do episódio, e pico de amplitude da atividade eletromiográfica (EMG) nos dois músculos foram pontuados e analisados.

Os pesquisadores destacaram neste estudo que a atividade muscular mastigatória rítmica está correlacionada com a atividade autonômica simpática cardíaca e a excitação do sono, caracterizada pelo aumento da atividade muscular e cardíaca sem retorno à consciência. Em outras palavras, antes do episódio de bruxismo, observa-se um aumento na frequência cardíaca e na atividade muscular durante o sono. A injeção de toxina botulínica não parece modular essas excitações do sono; no entanto, o que foi reduzido é o pico de amplitude da atividade eletromiográfica muscular, ou seja, a intensidade da contração, após a aplicação do Botox. Contudo, não se sabe se essa redução na intensidade da contração muscular afeta as atividades cardíacas e corticais associadas às excitações durante o sono. Para esclarecer esse ponto, será necessário analisar as alterações na frequência cardíaca relacionadas aos episódios de atividade muscular mastigatória rítmica antes e depois da injeção de Botox em um estudo adicional.¹³

Verificou-se que a aplicação da toxina botulínica não influenciou a frequência, duração ou quantidade de episódios de bruxismo em ambos os grupos. Contudo, a injeção resultou na diminuição do pico de amplitude da atividade eletromiográfica (EMG) nos episódios de atividade muscular mastigatória rítmica (RMMA) nos músculos injetados em ambos os grupos. Após quatro semanas da injeção, nove participantes relataram uma redução na prática de ranger os dentes, enquanto 18 indivíduos notaram uma diminuição da rigidez na mandíbula durante o período matinal.¹³

Os pesquisadores concluíram que uma única aplicação de Botox é uma estratégia eficaz para controlar o bruxismo do sono por pelo menos um mês. A toxina reduz a intensidade, mas não a geração das contrações nos músculos responsáveis pelo fechamento da mandíbula. Portanto, os resultados deste estudo confirmam que o efeito do Botox na atividade motora da mandíbula durante o sono é caracterizado pela diminuição da intensidade das contrações nos músculos tratados. Pesquisas futuras, com amostras mais amplas e períodos de acompanhamento mais longos, são necessárias para estabelecer estratégias de gerenciamento eficazes para o bruxismo utilizando toxina botulínica.¹³

Lee e colaboradores²⁰ conduziram uma pesquisa envolvendo doze indivíduos que apresentavam relatos de bruxismo do sono. Neste ensaio clínico randomizado e duplo-cego, seis pacientes com bruxismo do sono foram submetidos ao tratamento

com toxina botulínica nos dois masseteres, enquanto outros seis receberam injeções de solução salina. A atividade eletromiográfica noturna foi registrada no ambiente natural de sono dos participantes, a partir dos músculos masseter e temporal, antes da injeção e em seguimento nas semanas 4, 8 e 12 após o procedimento. Esses dados foram utilizados para calcular a incidência de eventos de bruxismo. Além disso, os sintomas relacionados ao bruxismo foram avaliados por meio de questionários, os quais abordavam aspectos como a frequência dos episódios, a rigidez muscular e relatos de parceiros.

As avaliações para cada item foram registradas em uma escala de 0 a 5, em que 0 indicava a ausência do sintoma, 1 correspondia a uma ocorrência muito rara, 2 indicavam ocorrência rara, 3 representavam frequência considerável (metade das manhãs), 4 indicavam uma frequência elevada, e 5 indicavam ocorrência diária. Antes da administração da injeção, cada participante foi instruído a cerrar os dentes ao máximo, e a atividade eletromiográfica foi registrada durante 3 segundos. Este procedimento foi repetido em três ocasiões distintas.²⁰

A conclusão inicial do estudo revelou que o número de episódios de bruxismo diminuiu significativamente no músculo masseter no grupo que recebeu a injeção de toxina botulínica em comparação com o grupo que recebeu a injeção de solução salina. Essa redução no número de eventos de bruxismo foi observada após 4 semanas da administração das injeções de toxina botulínica e permaneceu consistente ao longo das 12 semanas de duração do estudo (LEE et al., 2010). Além disso, foi observado que os eventos de bruxismo no músculo temporal foram notavelmente constantes, ou seja, as ocorrências de bruxismo nesse músculo não apresentaram diferenças entre os grupos ou nos períodos registrados. Adicionalmente, as pontuações subjetivas obtidas por meio do questionário diminuíram tanto no grupo experimental quanto no grupo controle, indicando que ambos os grupos perceberam uma redução no bruxismo.²⁰

Lee e colaboradores²⁰ indicam que a aplicação da toxina botulínica resultou na redução do número de episódios de bruxismo, possivelmente por meio da diminuição da atividade muscular, em vez de afetar diretamente o sistema nervoso central. A randomização das intervenções entre os grupos e a utilização do músculo temporal como controle permitiram controlar os efeitos do placebo. O estudo, que incluiu medidas subjetivas e objetivas de desfecho, coletou dados em três momentos após a aplicação, reforçando a eficácia da injeção de toxina botulínica como tratamento para o bruxismo do sono.

Entre 2014 e 2015, Asutay et al.⁵ conduziram uma avaliação em 25 pacientes do sexo feminino, com idades variando de 23 a 55 anos, que foram submetidas à injeção de toxina botulínica (Botox®) no músculo masseter para tratar o bruxismo do sono clinicamente diagnosticado.

Formulários da Escala Visual Analógica (EVA) foram preenchidos pelos pacientes, avaliando o grau de dor numa escala de 0 (ausência de dor) a 10 (dor máxima), tanto antes da injeção quanto após 2 semanas, 1 mês, 3 meses, 4 meses e 6 meses da aplicação. Diversos dados foram registrados para todos os pacientes, incluindo alterações máximas na abertura da boca, duração da queixa antes da injeção, presença de fraqueza muscular prévia à injeção, o período em que os

primeiros efeitos foram observados, quando a eficácia começou a diminuir e eventuais dificuldades em falar, deglutir ou mastigar. Foi observado que um paciente experimentou dor nos pontos de injeção, mas nenhum efeito adverso adicional foi relatado. Não foram identificadas mudanças significativas na abertura máxima da boca, sendo que apenas 2 pacientes (8%) não apresentaram melhorias significativas nos escores de dor após o tratamento.⁵

Portanto, de acordo com Asutay e colaboradores⁵, a conclusão deste estudo destaca diferenças significativas na diminuição da atividade dolorosa.

O estudo mais recente, publicado em 2020 por Canales e colaboradores, envolveu uma amostra de 100 pacientes do sexo feminino com dor miofascial persistente. Os participantes foram divididos aleatoriamente em cinco grupos: um grupo usou placa oclusal, outro recebeu solução salina, e três grupos foram tratados com Botox® em doses diferentes (75UI, 50UI e 30UI). Os resultados indicaram que a toxina botulínica é eficaz, superando a solução salina, embora não tenha se mostrado superior à placa em relação às variáveis de dor.²¹

Entre as três doses testadas, apenas a menor, 30U no masseter e 10U no músculo temporal bilateralmente, não causou efeitos adversos, como diminuição da contração muscular, desempenho mastigatório comprometido, redução da espessura muscular e volume ósseo mandibular. Devido aos efeitos adversos relacionados à dosagem de toxina botulínica, Canales e colaboradores²¹ concluíram que os tratamentos conservadores, sem efeitos colaterais, como o uso de placa oclusal, devem ser a primeira escolha na tentativa de diminuir a dor miofascial. No entanto, em casos de dores persistentes, quando os tratamentos conservadores não produziram resultados, o uso de baixas doses de toxina botulínica, como 30UI no masseter e 10UI no temporal, pode ser considerado como uma alternativa de tratamento.

Zhang e colegas²² conduziram uma pesquisa com o objetivo de avaliar a força oclusal e a eficácia terapêutica dos músculos masseteres após a injeção intramuscular de toxina botulínica para tratar pacientes com distúrbios temporomandibulares concomitantes (DTM) e bruxismo. Trinta pacientes com DTM associada ao bruxismo foram randomizados em três grupos, cada um composto por 10 pacientes, e tratados com injeção intramuscular bilateral de BTX no masseter, placebo ou controle. Utilizou-se um sistema de análise de força oclusal para coletar várias medidas, incluindo a duração da mordida e fechamento, a força oclusal máxima e a distribuição da força oclusal. A força oclusal na posição intercuspíada foi reduzida nos três grupos. Houve uma diferença significativa entre os grupos BTX e placebo, mas não entre o grupo controle e os outros dois. A distribuição assimétrica da força oclusal foi reduzida nos três grupos, embora sem significância estatística. Concluiu-se que o tratamento da DTM com toxina botulínica é eficaz na redução da força oclusal, mas a intervenção psicológica desempenha um papel importante no tratamento.

2.5 CONTRAINDICAÇÕES E EFEITOS ADVERSOS

A aplicação da toxina botulínica é desaconselhada para indivíduos que enfrentam condições neuromusculares, tais como distúrbios na transmissão neuromuscular, doenças autoimunes adquiridas, entre outras. Essas enfermidades

tendem a reduzir a liberação de acetilcolina na fenda pré-sináptica da placa neural. Além disso, a administração da toxina botulínica não é recomendada para mulheres grávidas ou em período de lactação, pacientes que fazem uso de aminoglicosídeos ou que apresentam reações alérgicas à referida toxina.¹⁶

Considerando que a contração muscular desempenha um papel crucial na capacidade das células de converter estímulos mecânicos em sinais químicos, essenciais para a manutenção da homeostase óssea, é pertinente explorar as implicações adversas nos ossos associadas à condição muscular após a aplicação de toxina botulínica. Estudos pré-clínicos indicam que a atrofia muscular mastigatória induzida pela toxina pode impactar negativamente o desenvolvimento ósseo craniofacial. Isso se manifesta pela redução do tamanho de regiões específicas da mandíbula, como o côndilo mandibular, e pela alteração em sua morfologia, quando comparado a indivíduos com desenvolvimento normal. No entanto, os efeitos adversos dessa intervenção em adultos ainda são pouco compreendidos.²³

Pacientes que enfrentam distúrbios na articulação e nos músculos temporomandibulares (DTM) estão cada vez mais em busca de tratamentos para aliviar a dor, sendo a toxina botulínica uma opção crescentemente adotada. Administrada por via intramuscular em doses terapêuticas, a toxina resulta na perda de motricidade localizada. Essa interrupção nos movimentos acarreta o risco de redução da densidade mineral óssea, conhecida como "osteopenia por desuso". Em 2014, Raphael e colaboradores¹⁷ conduziram o primeiro estudo em humanos para investigar as repercussões nos ossos associadas às injeções de Botox® nos músculos mastigatórios. O estudo comparou radiografias orais e maxilofaciais, analisando os padrões trabeculares ósseos nos côndilos de pacientes com DTM submetidos a múltiplas sessões de injeções de toxina botulínica nos músculos mastigatórios, em comparação com uma amostra de pacientes com DTM não expostos a tais injeções. As imagens bilaterais dos côndilos, obtidas por tomografia computadorizada de feixe cônico (TCFC), foram avaliadas em sete pacientes com DTM que receberam mais de duas sessões recentes de tratamento com BTX para dor facial, e em nove pacientes com DTM que não foram submetidos a tratamento com BTX. Dois radiologistas analisaram as imagens de TCFC em busca de evidências de alterações trabeculares consistentes com osteopenia. Ambos observaram uma diminuição da densidade em todos os participantes expostos ao BTX, enquanto nenhum declínio foi detectado nos participantes não expostos. Não foram identificadas outras anormalidades associadas à redução de carga.

De acordo com Tinastepe, Küçük e Oral¹, foi observado que a diminuição da atividade muscular do masseter com o uso de BTX resulta em modificações no tamanho e na composição das fibras musculares, tanto nas áreas injetadas quanto nas não injetadas. Quando o masseter é relaxado, outros músculos da mandíbula entram em ação para compensar a perda de função. Além disso, apesar de se afirmar que o efeito do BTX é temporário, verificou-se que o volume muscular nos membros posteriores de camundongos ainda estava reduzido após 12 a 16 semanas da injeção de BTX.

Tsay e seus colegas²⁴ investigaram diversas modificações mandibulares três meses após a aplicação unilateral de BTX no músculo masseter de ratos machos adultos. As medições lineares revelaram uma redução significativa no ramo

mandibular e um aumento notável no comprimento da mandíbula, medido entre o côndilo mandibular e a ponta do incisivo inferior. Além disso, eles descreveram alterações morfológicas qualitativas na inserção dos músculos mastigatórios.

Asutay e colaboradores ⁵ indicam que há insuficiência de evidências para respaldar o uso da injeção de toxina botulínica no tratamento do bruxismo.

Agren, Sahin e Petterson ² afirmam que a principal complicação observada após a administração da toxina botulínica é a fraqueza muscular e dor, constatada em 30% dos tratamentos, geralmente manifestando-se dentro de uma semana.

As complicações locais potenciais discutidas por Kwon e colaboradores ¹⁵ abrangem dor, edema, eritema, equimose no local da injeção, dor de cabeça, hiperestesia de curto prazo e parestesia. O autor também enfatiza que essas ocorrências podem ser prevenidas através de técnicas como um correto posicionamento da agulha, injeção lenta da solução, aplicação de compressas de gelo na área afetada e massagem suave, evitando fricção excessiva. Além disso, a administração de antibióticos da classe aminoglicosídeos ou drogas de bloqueio neuromuscular pode intensificar os efeitos da toxina botulínica.

É conhecido que a fraqueza muscular é um efeito colateral vinculado à administração da toxina botulínica. No estudo de Shim e colaboradores ¹³, previamente mencionado, catorze participantes relataram desconforto relacionado a uma diminuição da sensação na força mastigatória após a injeção; destes, três indivíduos manifestaram dificuldades mastigatórias. Este efeito colateral foi bem tolerado pelos participantes, possivelmente devido aos mecanismos de compensação de outros músculos da mandíbula, como o músculo pterigóideo medial. A fraqueza do músculo mastigatório pode se recuperar gradualmente entre 4 a 12 semanas após a aplicação da toxina, em consonância com as mudanças na força mastigatória.

Os efeitos colaterais relacionados às doses terapêuticas da injeção de BTX na região orofacial geralmente são leves e temporários, incluindo hematomas, inchaço, dor no local da injeção, cefaleia e fraqueza muscular mastigatória.¹²

Em relação à placa oclusal, a toxina botulínica demonstra eficácia equivalente no tratamento do bruxismo, sendo que injeções em doses inferiores a 100 UI são consideradas seguras para pacientes saudáveis.¹⁸

Fernández-Núñez, Amghar-Maach e Gay-Escoda ¹⁰ apontaram que os efeitos adversos mais comuns da toxina botulínica (BTX) são predominantemente locais e reversíveis. Estes incluem sensibilidade e reação cutânea leve no local da injeção. Além disso, foram observados efeitos sistêmicos, como dor de cabeça e atrofia nervosa, juntamente com efeitos específicos, tais como disfonia, disfagia e boca seca. O uso de injeções de BTX em doses inferiores a 100 UI nos músculos masseter ou temporal em pacientes saudáveis é considerado seguro, tornando-se uma prática viável na rotina clínica.

Entretanto, a toxina botulínica (BTX) representa uma opção de tratamento dispendiosa. O próprio produto possui um custo elevado, e o efeito máximo

normalmente se manifesta aproximadamente duas semanas após a aplicação, mantendo-se eficaz por um período de três a quatro meses. Dessa forma, são necessários tratamentos repetidos nesses intervalos, o que resulta em um procedimento recorrente e, conseqüentemente, em custos cumulativos.⁴

3 DISCUSSÃO

Os autores referenciados, como Asutay e colaboradores ⁵, Tinastepe, Küçük e Oral ¹, e Beddis, Pemberton e Davies ³, destacam o estresse como um dos fatores relevantes associados à etiologia do bruxismo do sono. Zhang e colaboradores ²², ao conduzirem um estudo sobre a redução da força oclusal em pacientes com bruxismo e DTM, também sublinharam a importância da intervenção psicológica no tratamento. Isso ressalta que há outros aspectos a serem considerados ao abordar um problema de etiologia multifatorial, como é o caso do bruxismo.

Por outro lado, Almeida-Leite, Stuginski-Barbosa e Conti ¹⁰ mencionam que a depressão, a Disfunção Temporomandibular (DTM) e o estresse não têm sido associados aos fatores vinculados à intensidade do bruxismo do sono. Este último parece apresentar uma possível conexão com sintomas específicos relacionados ao transtorno de ansiedade.

Um elemento crucial foi a ausência de padronização nos protocolos clínicos, abrangendo aspectos como dosagem e seleção de grupos musculares alvo para a injeção de toxina botulínica. A diversidade significativa de protocolos adotados dificulta a comparação dos resultados entre os diversos estudos, assim como a variação nos critérios utilizados para avaliar a eficácia da toxina botulínica. Lee e colaboradores ²⁰, por exemplo, empregaram não apenas a avaliação eletromiográfica, mas também um questionário sobre bruxismo, com a injeção de toxina concentrada exclusivamente no músculo masseter, enquanto o músculo temporal foi utilizado como controle. Em contraste, Shim e colaboradores ¹³ optaram por injetar toxina nos músculos masseter e temporal, empregando polissonografia para avaliação. Canales ²¹ incorporou diferentes doses de toxina, combinadas com o uso de placa oclusal em um dos grupos. Por sua vez, Guarda-Nardini e colaboradores ¹⁹ utilizaram a escala EVA para monitorar a dor ao longo do tempo. Diante dessa diversidade de abordagens, os resultados desses estudos não podem ser agregados e necessitam ser analisados de forma independente.

Considerando a abordagem metodológica nos estudos, é relevante notar que apenas a pesquisa conduzida por Shim e colaboradores ¹³ empregou a polissonografia como meio de diagnóstico para o bruxismo. Canales e colaboradores ²¹ destacam que, embora a polissonografia seja considerada o padrão-ouro para o diagnóstico, sua aplicação é limitada devido ao elevado custo, requisitos técnicos exigentes e a necessidade de examinadores especializados para a interpretação dos resultados. Portanto, métodos de diagnóstico mais acessíveis são frequentemente empregados em pesquisas e para fins clínicos.

No estudo conduzido por Shim e colaboradores ¹³, observou-se que a injeção de BoNT-A não resultou na diminuição da frequência, número de episódios ou duração dos episódios de bruxismo, tanto no grupo placebo quanto no grupo controle. A única alteração evidenciada foi uma redução na intensidade das contrações musculares durante os episódios. Por outro lado, os resultados de Lee e colaboradores ²⁰ indicaram uma redução no número de eventos de bruxismo quatro semanas após a aplicação da toxina botulínica. Essa discrepância nos resultados pode estar relacionada à metodologia adotada, uma vez que Lee e colaboradores ¹⁹ empregaram exclusivamente a eletromiografia, que é menos precisa que a

polissonografia utilizada por Shim e colaboradores ¹³. Após a injeção da toxina, a intensidade das contrações musculares pode ter diminuído, e os eletrodos da eletromiografia podem não ter sido suficientemente sensíveis para captar com fidelidade os eventos de bruxismo. Em consonância com esses achados, Asutay e colaboradores ⁵ concluíram em seu estudo que houve diferenças significativas na redução da atividade de dor e bruxismo nos pacientes submetidos ao protocolo com toxina botulínica. Esses resultados estão alinhados com as descobertas de Guarda-Nardini ¹⁸ que também destacou uma melhora subjetiva da dor em pacientes submetidos à aplicação de toxina botulínica.

Os resultados do estudo conduzido por Canales ²¹ e colaboradores revelaram que a placa oclusal foi tão eficaz no tratamento da dor quanto a aplicação de toxina botulínica, sendo esta última administrada em doses consideradas baixas, como 30 UI no músculo masseter e 10 UI no temporal. Contrariamente, Patel, Cardoso e Mehta⁴ destacam a existência de evidências limitadas para sugerir que placas oclusais possam ser benéficas na redução da dor. A desvantagem dos dispositivos removíveis, como as placas, reside na dependência da adesão do paciente, o que pode resultar em resultados de tratamento imprevisíveis.

Jadhao e colaboradores ⁷ compartilham dessa perspectiva ao enfatizar que tratamentos conservadores, como fisioterapia, intervenção psicossocial e o uso de placas, os quais são não invasivos, indolores e economicamente vantajosos, requerem uma adesão adequada do paciente para serem eficazes. Por outro lado, a toxina botulínica enfrenta desafios relacionados à necessidade de aplicações frequentes, devido à sua dependência de doses, além de seu alto custo e potenciais efeitos colaterais a longo prazo.

Diante das evidências atuais, é indiscutível considerar a toxina botulínica, mas devido às implicações financeiras e possíveis efeitos colaterais, parece apropriado que opções conservadoras, como o uso de placas oclusais, sejam exploradas inicialmente.⁷

Tsay e colaboradores ²⁴, Raphael e colaboradores ¹⁷ e Canales e colaboradores ²⁰ destacaram consequências indesejáveis em pacientes que receberam tratamento com toxina botulínica. O efeito comum observado em todos esses estudos foi a reabsorção óssea localizada, principalmente no côndilo da mandíbula, acompanhada por uma redução na espessura do músculo masseter, resultando em impactos no movimento mastigatório. Em contraste, outros autores, como Agren, Sahin e Petterson ², Kwon e colaboradores ¹⁵, Shim e colaboradores ¹³, Yurttutan e Kevser ¹², e Fernández-Núñez, Amghar-Maach e Gay-Escoda ⁹, afirmam que o uso da toxina é seguro, com efeitos adversos leves e transitórios.

Os estudos mencionados nesta revisão de literatura parecem sugerir que a aplicação de toxina botulínica está associada a uma redução na dor em pacientes com bruxismo. Entretanto, é importante notar que apenas o estudo conduzido por Canales e colaboradores ²¹ apresentou uma amostra mais robusta, composta por 100 participantes, enquanto todos os outros estudos envolveram menos de 30 participantes. Essas amostras reduzidas podem resultar em uma falta de confiabilidade nos resultados. Portanto, a maioria dos autores revisados converge para a mesma conclusão em relação à necessidade de realizar um número maior de

estudos, devidamente padronizados, e com amostras mais substanciais, a fim de alcançar uma posição mais conclusiva sobre o tema.

4 CONCLUSÃO

Não existem evidências conclusivas quanto à eficácia da toxina botulínica no tratamento do bruxismo, uma vez que o bruxismo é uma condição controlada centralmente, e a toxina atua periféricamente. Os estudos mencionados nesta revisão de literatura parecem sugerir que a aplicação de toxina botulínica está associada a uma redução da dor em pacientes com bruxismo. Curiosamente, os pacientes que receberam placebo também relataram melhorias subjetivas na sintomatologia dolorosa, o que torna os resultados do uso da toxina para o tratamento do bruxismo inconclusivos.

A utilização da toxina para esse propósito ainda demanda estudos mais detalhados para corroborar sua eficácia real e assegurar que não cause prejuízos aos pacientes que optam por esse método de tratamento. Vale ressaltar que a aplicação da toxina não substitui outros métodos, como o uso de placas oclusais. Diferentemente das placas, a toxina não impede os efeitos destrutivos do bruxismo nas estruturas dentais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tinastepe N, Küçük BB, Oral K. Botulinum toxin for the treatment of bruxism. *Cranio*. 2015. JulDec;6(2):152-9.
2. Agren M, Sahin C, Pettersson M. The effect of botulinum toxin injections on bruxism: A systematic review. *J Oral Rehabil*. 2020 Mar;47(3):395-402.
3. Beddis H, Pemberton M, Davies S. Sleep bruxism: an overview for clinicians. *Br Dent J*. 2018 Sep 28;225(6):497-501
4. 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.
5. Asutay F, Atalay Y, Asutay H, Acar AH. The Evaluation of the Clinical Effects of Botulinum Toxin on Nocturnal Bruxism. *Pain Res Manag*. 2017
6. Lobbezoo F, Ahlberg J, Raphael KG, Wetselaar P, Glaros AG, Kato T, Santiago V, Winocur E, De Laat A, De Leeuw R, Koyano K, Lavigne GJ, Svensson P, Manfredini D. International consensus on the assessment of bruxism: Report of a work in progress. *J Oral Rehabil*. 2018 Nov;45(11):837-844.
7. Jadhao VA, Lokhande N, Habbu SG, Sewane S, Dongare S, Goyal N. Efficacy of botulinum toxin in treating myofascial pain and occlusal force characteristics of masticatory muscles in bruxism. *Indian J Dent Res*. 2017. Sep-Oct;28(5):493-497
8. Kumar A, Spivakovsky S. Bruxism- is botulinum toxin an effective treatment? *Evid Based Dent*. 2018 Jun;19(2):59.
9. Fernández-Núñez T, Amghar-Maach S, Gay-Escoda C. Efficacy of botulinum toxin in the treatment of bruxism: Systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2019 Jul 1;24(4):e416-e424.
10. Almeida-Leite CM.; Stuginski-Barbosa J, Conti PCR. How psychosocial and economic impacts of COVID-19 pandemic can interfere on bruxism and temporomandibular disorders?. *Journal of Applied Oral Science*, Bauru, 2020.
11. Polmann H, Domingos FL, Melo G, Stuginski-Barbosa J, Guerra ENDS, Porporatti AL, Dick BD, Flores-Mir C, De Luca Canto G. Association between sleep bruxism and anxiety symptoms in adults: A systematic review. *J Oral Rehabil*. 2019 May;46(5):482-491
12. Yurttutan ME, Tütüncüler Sancak K, Tüzüner AM. Which Treatment Is Effective for Bruxism: Occlusal Splints or Botulinum Toxin? *J Oral Maxillofac Surg*. 2019 Dec;77(12):2431-2438
13. Shim YJ, Lee MK, Kato T, Park HU, Heo K, Kim ST. Effects of botulinum toxin on jaw motor events during sleep in sleep bruxism patients: a polysomnographic evaluation. *J Clin Sleep Med*. 2014 Mar 15;10(3):291-8.

14. Long H, Liao Z, Wang Y, Liao L, Lai W. Efficacy of botulinum toxins on bruxism: an evidence-based review. *Int Dent J*. 2012 Feb;62(1):1-5.
15. Kwon KH, Shin KS, Yeon SH, Kwon DG. Application of botulinum toxin in maxillofacial field: part I. Bruxism and square jaw. *Maxillofac Plast Reconstr Surg*. 2019 Oct 1;41(1):38.
16. Serrera-Figallo MA, Ruiz-de-León-Hernández G, Torres-Lagares D, Castro-Araya A, Torres-Ferrerrosa O, Hernández-Pacheco E, Gutierrez-Perez JL. Use of Botulinum Toxin in Orofacial Clinical Practice. *Toxins (Basel)*. 2020 Feb 11;12(2):112.
17. Raphael KG, Tadinada A, Bradshaw JM, Janal MN, Sirois DA, Chan KC, Lurie AG. Osteopenic consequences of botulinum toxin injections in the masticatory muscles: a pilot study. *J Oral Rehabil*. 2014 Aug;41(8):555-63.
18. Srivastava S, Kharbanda S, Pal US, Shah V. Applications of botulinum toxin in dentistry: A comprehensive review. *Natl J Maxillofac Surg*. 2015
19. Guarda-Nardini L, Manfredini D, Salamone M, Salmaso L, Tonello S, Ferronato G. Efficacy of botulinum toxin in treating myofascial pain in bruxers: a controlled placebo pilot study. *Cranio*. 2008 Apr;26(2):126-35.
20. Lee SJ, McCall WD Jr, Kim YK, Chung SC, Chung JW. Effect of botulinum toxin injection on nocturnal bruxism: a randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil*. 2010 Jan;89(1):16-23.
- 21 De la Torre Canales G, Alvarez-Pinzon N, Muñoz-Lora VRM, Vieira Peroni L, Farias Gomes A, Sánchez-Ayala A, Haiter-Neto F, Manfredini D, Rizzatti-Barbosa CM. Efficacy and Safety of Botulinum Toxin Type A on Persistent Myofascial Pain: A Randomized Clinical Trial. *Toxins (Basel)*. 2020 Jun 15;12(6):395.
22. Zhang LD, Liu Q, Zou DR, Yu LF. Occlusal force characteristics of masseteric muscles after intramuscular injection of botulinum toxin A(BTX - A)for treatment of temporomandibular disorder. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2016 Sep;54(7):736-40
23. Balanta-Melo J, Toro-Ibacache V, Kupczik K, Buvinic S. Mandibular Bone Loss after Masticatory Muscles Intervention with Botulinum Toxin: An Approach from Basic Research to Clinical Findings. *Toxins (Basel)*. 2019 Feb 1;11(2):84.
24. Tsai CY, Huang RY, Lee CM, Hsiao WT, Yang LY. Morphologic and bony structural changes in the mandible after a unilateral injection of botulinum neurotoxin in adult rats. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010 May;68(5):1081-7.