



**CESPU**

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO  
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

# Toxina botulínica no tratamento da dor crônica no bruxismo do sono

Uma revisão sistemática integrativa

Flávio Augustus Eduardo Gouveia

Dissertação conducente ao Grau de Mestre em Medicina Dentária (Ciclo Integrado)

Gandra, 17 de junho de 2022



**CESPU**

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO  
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

**Flávio Augustus Eduardo Gouveia**

Dissertação conducente ao Grau de Mestre em Medicina Dentária (Ciclo Integrado)

# **Toxina botulínica no tratamento da dor crônica no bruxismo do sono**

**Uma revisão sistemática integrativa**

Trabalho realizado sob a Orientação de “Prof. Dr. António José Ramos Correia Pinto”

## DECLARAÇÃO DE INTEGRIDADE

Eu, Flávio Augustus Eduardo Gouveia, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste trabalho, confirmo que em todo o trabalho conducente à sua elaboração não recorri a qualquer forma de falsificação de resultados ou à prática de plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria do trabalho intelectual pertencente a outrem, na sua totalidade ou em partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores foram referenciadas ou redigidas com novas palavras, tendo neste caso colocado a citação da fonte bibliográfica.



## RESUMO

**Introdução:** O bruxismo é definido como um distúrbio do movimento oral estereotipado não funcional, caracterizado pelo ranger e ou apertar dos dentes e a imobilização dos músculos da mandíbula. Os tratamentos incluem ajustes oclusais irreversíveis, terapia com goteiras, terapias farmacológicas e abordagens cognitivo-comportamentais, podendo também associar a injeção de toxina botulínica-A, para limitar os efeitos destrutivos nas estruturas biológicas.

**Objetivo:** O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática integrativa da literatura avaliando os efeitos das injeções de toxina botulínica no tratamento do bruxismo do sono, além de examinar o resultado das intervenções na redução da dor crônica.

**Metodologia:** Foi adotada uma estratégia PICO baseada na seguinte questão: Pode em pacientes bruxômanos (P) as injeções de toxina botulínica (I), quando possível comparando a outros tratamentos (C), reduzir os eventos de bruxismo e promover alívio da dor (O). A pesquisa bibliográfica foi realizada na da PubMed. A estratégia de pesquisa forneceu 125 artigos, das quais, 19 foram incluídos nesta revisão.

**Resultados:** Os resultados destes estudos mostram que o tratamento com toxina botulínica foi capaz de promover uma redução da atividade periférica dos músculos, assim como na força de mordida, com significativa melhora dos movimentos mandibulares protrusivos, laterotrusivos e de abertura. Grande parte dos autores apontam para uma redução da intensidade da dor, assim como, o aumento do limiar de dor à pressão.

**Conclusão:** Os resultados e grande parte dos estudos analisados sugerem a eficácia do uso da toxina botulínica para o tratamento do bruxismo do sono e dor associada.

## PALAVRAS CHAVE:

*Toxina botulínica, bruxismo, desordem temporomandibular, dor miofacial, dor facial.*



## ABSTRACT

**Introduction:** Bruxism is defined as a non-functional stereotyped oral movement disorder, characterized by grinding and/or clenching of teeth and immobilization of jaw muscles. Treatments include irreversible occlusal adjustments, splint therapy, pharmacological therapies and cognitive-behavioral approaches, and may also associate botulinum toxin-A injection to limit the destructive effects on biological structures.

**Objective:** The objective of this study was to carry out a systematic integrative review of the literature evaluating the effects of botulinum toxin injections in the control of sleep bruxism, in addition to examining the outcome of interventions in reducing chronic pain.

**Method:** A PICO strategy was adopted based on the following question: Can botulinum toxin injections (I) in bruxism patients (P), compared to other treatments, when it's possible (C), reduce bruxism events and promote pain relief (O). A bibliographic search was carried out through the PubMed collection. The search strategy provided 125 citations, of which 19 were included in this review.

**Results:** The results of these studies show that treatment with botulinum toxin was able to promote a reduction in peripheral muscle activity, as well as bite force, with a significant improvement in protrusive, laterotrusive and mouth opening mandibular movements. Most authors point to a reduction in pain intensity, as well as an increase in pressure pain threshold.

**Conclusion:** The results and most of the studies analyzed suggest the effectiveness of the use of botulinum toxin for the treatment of sleep bruxism and associated pain.

## KEY WORDS:

*Botulinum toxin, bruxism, temporomandibular disorders, myofascial pain, facial pain*







## ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO .....	1
2. OBJECTIVOS.....	2
3. METODOLOGIA.....	2
3.1 Pergunta PICO .....	2
3.2 Critérios da Pergunta.....	2
3.3 Estratégia de Pesquisa .....	3
3.4 Critérios de Inclusão .....	3
3.5 Critérios de Exclusão .....	3
3.6 Extração de dados da amostra .....	4
4. RESULTADOS.....	5
5. DISCUSSÃO.....	16
6. CONCLUSÃO .....	26
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	28

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1- FLUXOGRAMA da pesquisa bibliográfica deste estudo .....	5
-------------------------------------------------------------------	---

## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1- Quadro de pesquisa.....	3
Tabela 2- Quadro de resultados.....	7

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ATM - Articulação temporomandibular

vPSG - Video-polissonografia

PSG - Polissonografia

EMG - Eletromiografia

TB - Toxina botulínica

VAS - Escala analógica visual

BoNT-A - Toxina botulínica tipo A

RCT - Ensaio clínico randomizado

RMMA- Atividade muscular mastigatória rítmica

OFA - Atividade orofacial

CGI - Impressão clínica global

BTX-A - Toxina botulínica

BTA - Toxina botulínica tipo A

SS - Grupo solução salina

LD - Grupo lidocaína

WMW - Wilcoxon-Mann-Whitney

TMD-PS - Rastreador de dor na desordem temporomandibular

GCPS - Escala graduada de dor crônica

OBC - Lista de controle comportamental oral

JFLS - Escala de limitação de função mandibular

RDC/TMD - Critérios de diagnóstico de pesquisa para distúrbios temporomandibulares

DTM - Distúrbios temporomandibulares

CT - Grupo de controle

BF% - Força de mordida

OT - Tempo de oclusão

DTR - Tempo de desocclusão direita

DTL - Tempo de desocclusão esquerda



DTP - Tempo de desoclusão protusiva

MFP - Miofascial persistente

AO - Aparelho oral

BTX - Toxina botulínica

LDP - Limiar de dor à pressão

PPT - Limiar de dor à pressão

ANOVA - Análise de variância

## 1. INTRODUÇÃO

O bruxismo é definido como um distúrbio do movimento oral estereotipado não funcional caracterizado pelo ranger e ou apertar dos dentes e a imobilização dos músculos da mandíbula(1). Esta patologia é determinada como atividade mastigatória repetitiva, podendo ocorrer na vigília ou durante o sono. Ao longo do tempo, esse distúrbio pode causar desgaste dentário, dor na articulação temporomandibular (ATM) e ou muscular, além de travamento articular e ruídos(2).

A abordagem clínica, deste fenômeno, tem natureza multifatorial, sabendo-se que o bruxismo agrupa diferentes entidades que podem ter diferentes etiologias e consequências clínicas(3), sendo de grande relevância para pesquisadores e clínicos envolvidos em diversas áreas médicas(4).

A síndrome da dor miofascial pode surgir em pacientes com articulação temporomandibular anormal. Seus fatores etiológicos incluem: stress, cansaço ou espasmos nos músculos mastigatórios. Os sintomas incluem dor espontânea e á palpação dentro e ao redor do aparelho mastigatório ou em outros locais, como cabeça e pescoço e muitas vezes com movimentos anormais na mobilidade mandibular. O diagnóstico é baseado na anamnese e no exame clínico(5).

A referência padrão-ouro no diagnóstico de bruxismo do sono é a video-polissonografia (vPSG). Embora a vPSG seja essencial no diagnóstico, não é amplamente aplicada à pesquisa clínica devido ao seu alto custo, requisitos técnicos e necessidade de examinadores especializados.(6) Outros métodos que medem a atividade dos músculos mastigatórios durante o sono são a polissonografia (PSG) sem gravações de vídeo e a eletromiografia (EMG). Os critérios de bruxismo do sono incluem um ou mais sinais, como sons de ranger de dentes, desgaste dos dentes, fadiga e dor muscular. A intensidade da dor pode ser avaliada por uma escala analógica visual (VAS)(7). VAS é uma linha horizontal de 100 mm, ancorada pelas palavras "sem dor" na extremidade esquerda e "pior dor imaginável" na extremidade direita(8).

Até ao momento, não houve uma modalidade de tratamento baseada em evidências para cessar a atividade do bruxismo. O objetivo principal dos tratamentos propostos, incluindo ajustes oclusais irreversíveis, terapia com goteiras, terapias farmacológicas e abordagens cognitivo-comportamentais, é limitar os efeitos destrutivos do bruxismo nas estruturas biológicas(3).

Com base em revisões sistemáticas, existem algumas evidências que suportam o uso de goteiras oclusais combinadas com a massagem muscular e a toxina botulínica (TB) para reduzir a dor crônica relacionada com o bruxismo do sono(7). O alvo comum das terapias de bruxismo é o relaxamento muscular, sendo que, várias opções foram introduzidas para atingir esse objetivo, incluindo a aplicação de TB, que é o produto da fermentação do *Clostridium botulinum*, uma bactéria anaeróbia Gram-positiva(9). Devido à sua alta afinidade pelas sinapses colinérgicas, a TB produz um bloqueio na ligação da acetilcolina à placa terminal muscular, causando relaxamento muscular em dosagens terapêuticas (10).

Estudos mostraram que a TB-A, inibe o glutamato-A, que é libertado dos terminais nervosos sensoriais ativados e são importantes mediadores da dor inflamatória, bem como o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina e da substância-P. Sugere-se que a inibição desses neurotransmissores ajude a reduzir a quantidade de sinais de dor da periferia para o sistema nervoso central, prevenindo a inflamação neurogênica e a sensibilização periférica(11). Assim, a TB foi introduzida como uma abordagem potencial para controlar o bruxismo em pacientes com dor miofascial(12). A injeção de TB-A, é um tratamento usado para várias indicações em neurologia há quase 40 anos. Seus efeitos colaterais costumam ser limitados e temporários com injeções apropriadas(11). Os efeitos adversos mais relatados são dor localizada, dificuldade de mastigação e fraqueza muscular focal.(13)

Atualmente, tem sido demonstrado que a TB é eficaz para uma ampla variedade de patologias médicas. Tem havido uma tendência crescente no uso da TB para controlar a atividade do bruxismo(14).

## 2. OBJECTIVOS

O objectivo deste estudo é realizar uma revisão sistemática integrativa da literatura avaliando os efeitos das injeções de toxina botulínica no tratamento do bruxismo, além de examinar o resultado das intervenções na redução da dor crônica em indivíduos bruxômanos, durante o sono, quando comparado com outras técnicas.

## 3. METODOLOGIA

O planeamento e a elaboração deste estudo seguiram as diretrizes estabelecidas pela declaração PRISMA 2020 para a elaboração de revisões sistemáticas.

### 3.1 Pergunta PICO

Foi adotada uma estratégia PICO baseada na seguinte questão: Pode em pacientes bruxômanos, injeções de toxina botulínica, quando possível comparado a outros tratamentos, reduzir os eventos de bruxismo e promover alívio da dor?

### 3.2 Critérios da Pergunta

Para elaboração da pergunta de pesquisa foram adotados os seguintes critérios. Como população temos pacientes bruxômanos, sendo a intervenção o tratamento com injeções de

toxina botulínica. Quando possível comparado a outros tratamentos e pretendendo avaliar como desfecho, a redução dos eventos de bruxismo e o alívio da dor.

### 3.3 Estratégia de Pesquisa

A pesquisa bibliográfica foi realizada através da PubMed. Foram selecionadas as seguintes palavras-chave: Botulinum toxin, bruxism, temporomandibular disorders, myofascial pain, facial pain, combinadas da seguinte forma:

*Tabela 1- Quadro de pesquisa*

#1	Search: (botulinum toxin) AND (bruxism) Filters: Full text, Randomized Controlled Trial, English, from 2002 - 2022	10
#2	Search: (botulinum toxin) AND (temporomandibular disorders) Filters: Full text, Randomized Controlled Trial, English, from 2002 - 2022	17
#3	Search: (botulinum toxin AND myofascial pain) Filters: Full text, Randomized Controlled Trial, English, from 2002 - 2022 Sort by: Publication Date	29
#4	Search: (bruxism) AND (facial pain) Filters: Full text, Randomized Controlled Trial, English, from 2002 - 2022	18
#5	Search: (botulinum toxin) AND (facial pain) Filters: Full text, Randomized Controlled Trial, English, from 2002 - 2022	28
#7	Search: (((botulinum toxin) OR (botulinum toxin[MeSH Terms])) AND (bruxism[MeSH Terms])) AND (bruxism) Filters: Full text, English, from 2002 - 2022	61

Com base nessas premissas, este estudo elegeu os artigos relevantes sobre os efeitos da toxina botulínica no bruxismo e também estudos identificados somente com uma das temáticas, afim de embasar os pressupostos teóricos importantes na abordagem do tema.

### 3.4 Critérios de Inclusão

- Artigos publicados de janeiro de 2002 a março de 2022.
- Artigos de língua inglesa.
- Artigos de estudo clínico.
- Artigos com texto completo disponível.

### 3.5 Critérios de Exclusão

- Artigos cujo conteúdo não forneceu informações importantes.

- Artigos de caso clínico.
- Artigos que não se enquadrem no tema.
- Artigos com pesquisas em animais.

### 3.6 Extração de dados da amostra

Em cada estudo os dados extraídos incluíram os seguintes itens:

- Autor.
- Tipo de estudo e amostra.
- Área de aplicação.
- Tipo de estudo.
- Objetivos e parâmetros avaliados.
- Métodos de avaliação.
- Tempo de seguimento.
- Resultados e conclusões.



## 4. RESULTADOS

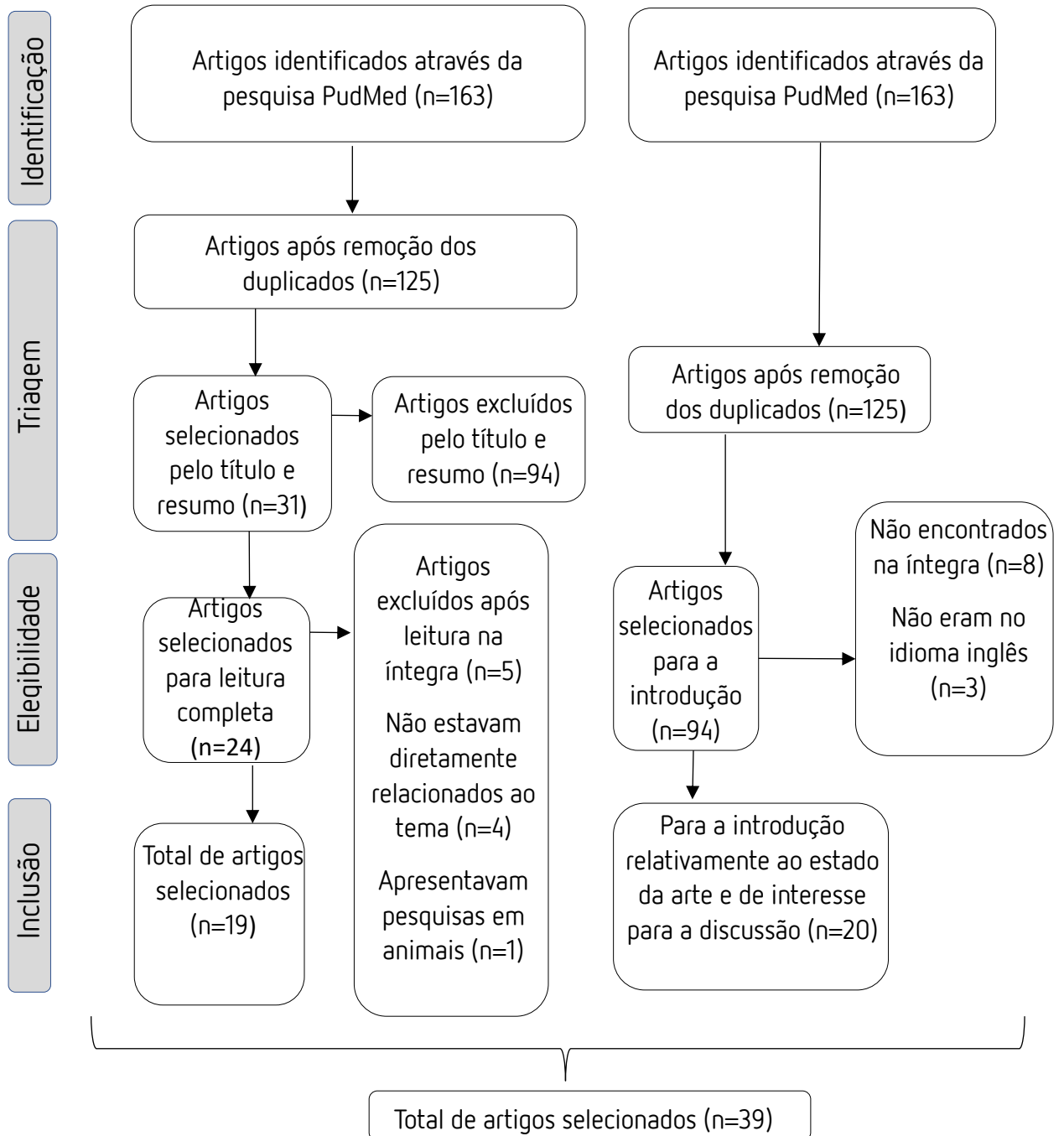


Figura 1- FLUXOGRAMA da pesquisa bibliográfica deste estudo

A estratégia de busca forneceu 163 citações, das quais 38 foram identificadas como duplicadas. Assim, 125 citações foram avaliadas quanto à elegibilidade. Desses, 31 artigos foram escolhidos pelo título e resumo e após leitura na íntegra, 19 foram incluídos nessa revisão, além de 20 artigos para introdução, relativamente ao estado da arte e de interesse para a discussão. Desta forma, foram incluídos um total de 39 artigos nesta revisão sistemática integrativa.

Dos 19 artigos analisados para o quadro, 100% têm por objetivo avaliar os efeitos da toxina botulínica sobre o Bruxismo, 68% avaliam seus efeitos sobre a dor associada a disfunção, 74% dos estudos clínicos são randomizados, dos quais 42% são controlados por placebo, 11% são de estudos clínicos retrospectivos. Fazem comparação a outra forma de tratamento 26% dos artigos. As principais descobertas são descritas a seguir:

- Grande parte dos autores, 63% apontam para uma redução da atividade periférica dos músculos, protegendo as estruturas mastigatórias de forças excessivas.
- Redução da intensidade da dor em repouso e ao mastigar diminuíram, sendo verificada em 74% dos estudos, assim como o aumento do limiar de dor à pressão.
- Após injeção, a toxina botulínica induziu redução da força de mordida em 37% dos artigos e influenciou os movimentos mandibulares e as lateralidades posteriormente, com aumento da distância interincisal em comparação aos grupos controle.
- Dos estudos, 32% compararam a Toxina Botulínica a outros tratamentos e destes 26% apontam para o benefício do tratamento com a toxina botulínica em pacientes que não respondem a outros métodos.
- Referem alguma reação adversa 21% dos trabalhos, dos quais um declínio transitório no desempenho mastigatório na forma de dificuldade de deglutição e na contração muscular, redução da atividade EMG dos músculos mastigatórios ou paralisia temporária de um músculo da expressão facial foram os efeitos mais reportados.
- Dos artigos pesquisados, 89% indicam a toxina botulínica como uma alternativa de tratamento em pacientes com Bruxismo e dor miofacial consequente da disfunção.
- Os trabalhos que contraindicam o tratamento com toxina botulínica perfazem 5%.

Tabela 2- Quadro de resultados

Autor	Tipo de Estudo/ Amostra	Área de Aplicação	Grupo Experimental	Grupo Controle	Objetivos e Parâmetros Avaliados	Métodos de Avaliação	Tempo de Seguimento	Resultados e Conclusões
Lee <i>et al.</i> (2010) <sup>16</sup>	RCT duplo-cego, placebo controlado 12 indivíduos (20-30 anos)	Masseter	BTX-A (6) 80 IU Dysport <sup>®</sup> 0,8 ml	Placebo (6) 0,8 ml S.S.	Avaliar o efeito da toxina botulínica tipo A no bruxismo noturno  Eventos de Bruxismo/ Sintomas relacionados	EMG	0-4-8-12 semanas	Eventos de bruxismo no músculo massêter diminuíram significativamente no grupo de injeção de toxina botulínica. No músculo temporal, os eventos de bruxismo não diferiram entre os grupos ou entre os tempos. Os sintomas subjetivos de bruxismo diminuíram em ambos os grupos após a injeção. Significante redução da frequência de Bruxismo em comparação ao grupo que recebeu solução salina. Os sintomas subjetivos de bruxismo diminuíram em ambos os grupos após a injeção. Nenhum evento adverso foi relatado. Redução da atividade periférica dos músculos, sendo a toxina botulínica eficaz no tratamento do bruxismo noturno.
Shim <i>et al.</i> (2014) <sup>17</sup>	CT 24 indivíduos (20-38 anos)	Masseter, Temporal	A (10) M: 25 IU BoNT- A	B (10) M: 25 IU T: 25IU	Investigar os efeitos da injeção de toxina botulínica nos episódios motores da mandíbula durante o sono em pacientes com ou sem dor orofacial que não responderam ao tratamento com placa oral  Movimento da mandíbula,	vPSG EMG RMMA OFA	0-4 semanas	A injeção de BoNT-A não reduziu a frequência, número de surtos ou duração dos episódios de RMMA nos dois grupos. A injeção diminuiu a amplitude do pico de explosão EMG dos episódios de RMMA nos músculos injetados em ambos os grupos. 14 indivíduos que relataram diminuição da força mastigatória 3 indivíduos queixaram-se de dificuldades mastigatórias 4 dos 10 indivíduos do grupo A e 5 dos 10 do grupo B relataram redução do ranger de dentes durante o sono. Uma única injeção de BoNT-A é uma estratégia eficaz para controlar o bruxismo noturno por pelo menos um mês, reduzindo a intensidade da contração nos músculos de fechamento da mandíbula.

Autor	Tipo de Estudo/Amostra	Área de Aplicação	Grupo Experimental	Grupo Controle	Objetivos e Parâmetros Avaliados	Métodos de Avaliação	Tempo de Seguimento	Resultados e Conclusões
Shim <i>et al.</i> (2020) <sup>18</sup>	RCT duplo cego placebo 30 indivíduos (média de idade não informada)	Masseter	BoNT-A (13) M: Dose não referida	CT (10) S.S	Objetivo de avaliar os efeitos da toxina botulínica para o controle do bruxismo do sono  Intensidade do masséter Ocorrência RMMA	vPSG EMG	0-4-12 semanas	A injeção diminuiu a amplitude do pico de explosão de EMG durante o Bruxismo do sono, apenas no grupo de tratamento por 12 semanas. A intensidade do Masséter diminuiu. A ocorrência de RMMA não diminuiu. Não foram relatados efeitos secundários. Eficaz para o Bruxismo, reduzindo a intensidade do músculo ativo protegendo as estruturas mastigatórias da força excessiva.
Ondo <i>et al.</i> (2018) <sup>21</sup>	RCT Placebo controlado  23 indivíduos (47,4 ± 16,9 anos)	Masséter, Temporal	BoNT-A (13) 200 U M: 60 U T: 40 U	CT (10) Placebo	Eficácia das injeções de toxina onabotulínica nos músculos masséter e temporal em pacientes com bruxismo do sono sintomático  Alterações no bruxismo / Dor	Clinical Global Impressions (CGIs) VAS EMG	4-8 semanas	Verificou-se melhoria dos sintomas de bruxismo e da dor no grupo BTX-A comparativamente com o grupo Placebo. O tempo total de sono e o número/duração dos episódios de bruxismo favoreceram o grupo BoNT-A. BoNT-A melhorou o bruxismo do sono de forma eficaz e segura neste estudo piloto controlado por placebo.
Guarda Nardini <i>et al.</i> (2008) <sup>22</sup>	RCT duplo-cego, placebo controlado 20 indivíduos (25-45anos)	Masséter, temporal	BTX-A (10) M: 30 IU Botox® T: 30 IU Botox®	Placebo (10) 0,8ml S.S	Avaliar a eficácia da toxina botulínica tipo A para tratar os sintomas de dor miofascial e reduzir a hiperatividade muscular  Movimento da mandíbula/Dor	Medidas do movimento da mandíbula/ VAS	0-1-24 semanas	A análise descritiva mostrou que os valores de abertura bucal máxima não assistida e assistida, movimentos protrusivos e laterotrusivos (mm) apresentaram discreto aumento no grupo botox. Quanto aos sintomas, a dor em repouso e na mastigação diminuiu no grupo botox, mantendo-se constante no grupo placebo. Diminuição significativa da dor na mastigação e melhora na eficácia subjetiva em comparação com o grupo de solução salina. Os resultados do presente estudo apoiaram a eficácia da BTX-A para reduzir os sintomas de dor miofascial em bruxômanos.

Autor	Tipo de Estudo/Amostra	Área de Aplicação	Grupo Experimental	Grupo Controle	Objetivos e Parâmetros Avaliados	Métodos de Avaliação	Tempo de Seguimento	Resultados e Conclusões
Asutay <i>et al.</i> (2017) <sup>23</sup>	Estudo Retrospectivo 25 indivíduos (23-55 anos)	Masséter	20 U Botox® 4 pts (5U/pt)	CT (10) Placebo	Eficácia da toxina botulínica A (BTXA) no tratamento do bruxismo noturno Alterações no bruxismo / Dor	VAS	2-4-12-16 semanas	Redução significativa da dor e atividade bruxômana. Apenas 8% não tiveram melhorias significativas nos escores de dor após o tratamento. Não foram relatados efeitos secundários. Concluindo que a BTX-A é eficaz no tratamento do bruxismo noturno.
Montes Carmona <i>et al.</i> (2020) <sup>24</sup>	RCT Controlado por placebo  60 indivíduos (35-52 anos)	Masséter, Temporal, Pterigoide	BTA (20) Grupo Dose não informada	LD Grupo (20)  S.S Grupo (19)	Objetivo deste estudo foi avaliar se a injeção de toxina botulínica é eficaz no tratamento da síndrome de dor miofacial. Dor	DC/TMD	0-1-2-4-8-12-24 semanas	Houve redução significativa da dor e melhora dos movimentos mandibulares no grupo BTA em comparação aos grupos SS e LD.. Uma única injeção de BTA pode ser considerada uma opção de tratamento eficaz em pacientes com síndrome de dor miofacial localizada, reduzindo a dor e melhorando os movimentos mandibulares, que persistiram por até 6 meses.
Jadhao <i>et al.</i> (2017) <sup>15</sup>	RCT duplo-cego, placebo controlado  24 indivíduos (20-35)	Masséter Temporal	BTX-A (8) M: 30 IU T: 20 IU  Total 100 IU	S.S (8) M: 30 IU T: 20 IU  CT (8)	Efeito da toxina botulínica no tratamento da dor miofacial e nas características de força oclusal dos músculos mastigatórios  Dor em repouso Dor ao mastigar Força oclusal	VAS  I- Motion occlusal force analyzer®	0-1-12-24 semanas	Melhoras em parâmetros como dor em repouso; dor durante a mastigação variáveis de resultados clínicos foram maiores no grupo tratado com botox do que nos indivíduos tratados com placebo. Houve uma mudança significativa na força oclusal máxima no grupo BTX-A em comparação com os outros dois grupos e não houve diferença significativa entre os grupos placebo e controle. A dor em repouso e a dor a mastigar diminuíram no grupo BTX-A, enquanto que se mantem constante no grupo placebo e grupo controle. Os resultados do presente estudo apoiaram a eficácia da BTX-A na redução dos sintomas de dor miofacial em bruxômanos, e eficaz na redução da força oclusal.

Autor	Tipo de Estudo/Amostra	Área de Aplicação	Grupo Experimental	Grupo Controle	Objetivos e Parâmetros Avaliados	Métodos de Avaliação	Tempo de Seguimento	Resultados e Conclusões
Zhang <i>et al.</i> (2017) <sup>27</sup>	RCT Placebo controlado  30 indivíduos (25-37 anos)	Masséter	BTX- A (10) M: 20 IU/ml 100 U	Placebo (10) S.S M: 20  Grupo CT (10)	Avaliar a força oclusal e a eficácia terapêutica dos músculos massetéricos) para o tratamento de (DTM)  Duração da mordida Força oclusal máxima Distribuição simétrica da força oclusal	T-Scan®	4-12-24 semanas	A duração do tempo de oclusão foi significativamente aumentada no grupo BTX-A após 3 meses de tratamento. A distribuição assimétrica da força oclusal foi reduzida em todos os três grupos. Diminuição significativa da força oclusal e aumento significativo do tempo de mordida em comparação com o grupo solução salina e o grupo sem intervenção. Concluíram que o tratamento de DTM com BTX-A é eficaz na redução da força oclusal, mas a intervenção psicológica desempenha um papel importante no tratamento.
Pardo <i>et al.</i> (2020) <sup>28</sup>	Um estudo piloto, prospetivo intervencionista  10 indivíduos (18-65 anos)	Masséter Temporal M: 40 U T: 30 U	G1 (5) G2(5)  140 U (BTX-A)	Não houve	Objetivo de avaliar a toxina botulínica-A (BTX-A) nos movimentos mandibulares e força de mordida (BF%) no bruxismo  Força de mordida (BF%) Tempo de oclusão (OT) Tempo de desocclusão (DT)	T-SCAN®	2-6-12-16 semanas	A BTX-A induziu BF % a partir de 15 dias pós-injeção e influenciou as lateralidades posteriormente. O uso da terapia com BTX-A em pacientes com bruxismo pode diminuir o BF% que um paciente com bruxismo pode aplicar durante a oclusão nos primeiros 15 dias após a injeção.

Autor	Tipo de Estudo/Amostra	Área de Aplicação	Grupo Experimental	Grupo Controle	Objetivos e Parâmetros Avaliados	Métodos de Avaliação	Tempo de Seguimento	Resultados e Conclusões
Kaya D.I. <i>et al.</i> (2020) <sup>29</sup>	RCT Grupo paralelo 40 indivíduos (18-45 anos)	Masséter M: 24 U	BTX-A (20) M: 24 U	CT (20) Placa oclusal	O objetivo deste estudo foi comparar a eficácia da placa oclusal com a administração de toxina botulínica no tratamento da dor na ATM  Dor Movimento funcional Força max. de mordida	VAS TeKscan®	2-6-12-24 semanas	Ambos os métodos foram eficazes na redução da dor A força máxima de mordida diminuiu na 2ª e 6ª semanas e aumentou no 3º e 6º meses nos pacientes que receberam toxina botulínica. Não foi encontrada diferença entre os dois métodos na redução da dor. De acordo com esses resultados, a toxina botulínica em baixa dose pode ser considerada como uma alternativa de tratamento em pacientes que não podem usar placa oclusal por diversos motivos.
Chaurand J. <i>et al.</i> (2020) <sup>37</sup>	RCT- Grupo cruzado 21 indivíduos (>18anos)	Masséter	BTX-A (12) Grupo cruzado M: 50 U /cada Grupo cruzado	CT (9) Grupo cruzado S.Salina M: 50 U/ cada	Avaliar eficácia da toxina botulínica em pacientes com DTM e dor miofascial persistente. sem alívio adequado da dor após tratamento convencional  Dor	PPT (limiar de dor a pressão) VAS	0-4-12 semanas	Não houve diferença principal entre as drogas. O número de pacientes que receberam uma redução de 30% da dor não foi significativamente maior para BTX-A do que para solução salina em qualquer visita de acompanhamento. Tanto a terapia conservadora quanto as injeções de BTX são opções eficazes e seguras para o tratamento da dor miofascial. No entanto, de acordo com os resultados deste estudo, as faixas de limiar de dor a pressão obtidas com a terapia com BTX são melhores.

Autor	Tipo de Estudo/Amostra	Área de Aplicação	Grupo Experimental	Grupo Controle	Objetivos e Parâmetros Avaliados	Métodos de Avaliação	Tempo de Seguimento	Resultados e Conclusões
Yurttutan <i>et al.</i> (2019) <sup>33</sup>	RCT Cego simples 73 indivíduos	Masséter Temporal M: 30 U T: 15 U r	Grupo B - (24) BTXA Grupo C - (24) BTX-A e Goteira Oclusal	Grupo A (25) Placa Oclusal	O objetivo deste estudo foi comparar a eficácia de uma placa oclusal e toxina botulínica para o tratamento do bruxismo  Dor	VAS TMD-PS GCPS OBC JFLS	1-14-24 semanas	Os escores dos questionários e os valores da VAS diminuíram em todos os três grupos. Os valores VAS e os escores do questionário foram significativamente diminuídos nos grupos B e C em comparação com o grupo A. De acordo com nossos achados, as goteiras oclusais beneficiam os pacientes, embora a terapia com BTX e a terapia combinada com placa oclusal e BTX tenham sido mais eficazes. A terapia com BTX melhora efetivamente a dor miofascial, independentemente de uma placa oclusal ser usada ou não.
Al-Wayli <i>et al.</i> (2016) <sup>26</sup>	RCT Grupo paralelo 50 indivíduos (45-56 anos)	Masséter	BTX- A (25) M: 20 IU Botox®	CT (25) Terapia Comportamental/ Goteiras oclusais/Medicamentos	Avaliar o papel da toxina botulínica no tratamento da dor associada ao bruxismo noturno  Dor Eventos de bruxismo	VAS	3-8-24-48 semanas	Redução de eventos de bruxismo. Diminuição significativa da dor em comparação com o grupo de tratamento convencional. Os resultados sugerem que a injeção de toxina botulínica reduziu o escore médio de dor e o número de eventos de bruxismo, provavelmente por diminuir a atividade muscular do masséter ao invés de afetar o sistema nervoso central.



Autor	Tipo de Estudo/Amostra	Área de Aplicação	Grupo Experimental	Grupo Controle	Objetivos e Parâmetros Avaliados	Métodos de Avaliação	Tempo de Seguimento	Resultados e Conclusões
Von Lindern <i>et al.</i> (2003) <sup>34</sup>	RCT cego controlado por placebo  90 indivíduos (média de idade não informada)	Masséter, Temporal, Pterigoide	BTA (60)  35 MU Botox®	Placebo (30) S.S NaCl: 0,7 ml	O objetivo de avaliar redução direcionada da hiperatividade muscular mastigatória pelo tratamento com injeção local com toxina botulínica nos sintomas de dor facial e cefaleia, no caso de outros métodos de tratamento se mostrarem ineficazes.  Dor Efeitos colaterais	VAS	0-1-2-3-4-12 semanas	92% dos pacientes que receberam toxina botulínica melhoraram por uma redução média significativa de aproximadamente 3,2 em uma escala visual analógica de dor (VAS). Pode-se esperar uma melhora dos sintomas dolorosos em até 90% dos pacientes que não respondem aos métodos de tratamento conservador. Efeitos colaterais na forma de dificuldade de deglutição ou paralisia temporária de um músculo da expressão facial ocorreram em apenas 1 paciente. A injeção local de toxina botulínica tipo A constitui um método de tratamento inovador e adequadamente eficiente para a dor facial crônica associada à hiperatividade dos músculos mastigatórios. Pode-se esperar uma melhora dos sintomas dolorosos em até 90% dos pacientes que não respondem aos métodos de tratamento conservador.
Dela Torre Canales <i>et al.</i> (2020) <sup>19</sup>	RCT 100 indivíduos (34-56 anos)	Masséter, Temporal	BoNTA-L (20) M: 30 U T: 10 U BoNTA-M (20) M: 50 U T: 20 U BoNTA-H (20) M: 75 U T: 25 U	OA (20)  S.S (20) M: T: 0,4 ml	Avaliou a segurança e eficácia de três doses diferentes de BoNT-A para dor miofascial persistente  Intensidade e limiar da dor Efeitos adversos	VAS EMG PPT	0-1-2-3-4-12-24 semanas	Os escores dos questionários e os valores da VAS diminuíram em todos os três grupos. Os valores VAS e os escores do questionário foram significativamente diminuídos nos grupos B e C em comparação com o grupo A. De acordo com nossos achados, as goteiras oclusais beneficiam os pacientes, embora a terapia com BTX e a terapia combinada com placa oclusal e BTX tenham sido mais eficazes. A terapia com BTX melhora efetivamente a dor miofascial, independentemente de uma placa oclusal ser usada ou não.

Autor	Tipo de Estudo/Amostra	Área de Aplicação	Grupo Experimental	Grupo Controle	Objetivos e Parâmetros Avaliados	Métodos de Avaliação	Tempo de Seguimento	Resultados e Conclusões
Dela Torre Canales <i>et al.</i> (2021) <sup>8</sup>	RCT 54 indivíduos (30-41 anos)	Masséter, Temporal	BoNTA-(18) M: 30 U T: 10 U	AC (18) Acupuntura  S.S (18) NaCl 0,9%  M: mesmo protocolo de BoNTA T: mesmo protocolo de BoNTA	Objetivo de comparar os efeitos imediatos das injeções de toxina botulínica e da acupuntura em pacientes com DTM e dor miofascial  Intensidade e limiar da dor Efeitos adversos	VAS EMG PPT ou LDP- limiar de dor à pressão	0-4 semanas	Após um mês de acompanhamento, todas as terapias reduziram a autopercepção da dor em pacientes com DTM miofascial. Apenas BoNT-A aumentou o PPT, mas diminuiu o EMG. A redução da atividade EMG dos músculos mastigatórios é um efeito adverso que deve ser considerado.
Sidebottom <i>et al.</i> (2021) <sup>25</sup>	Estudo retrospectivo 62 indivíduos (41 anos/média)	Masséter, Temporal, Pterigóide	BTA (62) 50 U Dysport®	Não houve	Analizou prospectivamente o resultado após a injeção de toxina botulínica em pacientes que não se recuperaram após tratamentos conservadores  Dor Abertura da boca Reações adversas	VAS	0-24 semanas	Os pacientes relataram mais de 90% de redução da VAS para 25 (30%) dos 84 lados da face tratada. A distância interincisal melhorou por uma média de 0,9 mm ( $p < 0,03$ ) após o tratamento. Os efeitos colaterais incluíram 3 casos de fraqueza temporária do músculo facial. O tratamento melhorou significativamente os escores de dor dos pacientes e a redução média geral da dor foi de 57%. A injeção de toxina botulínica não garante a resolução completa da dor miofacial, mas geralmente tem algum efeito benéfico na melhora dos sintomas e deve ser considerada como um tratamento alternativo da dor miofacial se os métodos conservadores falharem.

Autor	Tipo de Estudo/Amostra	Área de Aplicação	Grupo Experimental	Grupo Controle	Objetivos e Parâmetros Avaliados	Métodos de Avaliação	Tempo de Seguimento	Resultados e Conclusões
Ernberg <i>et al.</i> (2011) <sup>39</sup>	RCT- Grupo cruzado 21 indivíduos (>18anos)	Masséter	BTX-A (12) Grupo cruzado M: 50 U /cada Grupo cruzado	CT (9) Grupo cruzado S.Salina M: 50 U/ cada	Avaliar eficácia da toxina botulínica em pacientes com DTM e dor miofascial persistente. sem alívio adequado da dor após tratamento convencional  Dor	PPT VAS	0-4-12 semanas	Não houve diferença principal entre as drogas. O número de pacientes que receberam uma redução de 30% da dor não foi significativamente maior para BTX-A do que pós-salina em qualquer visita de acompanhamento. Esses resultados não indicam um efeito clínico relevante da BTX-A em pacientes com dor persistente de DTM miofascial.

## 5. DISCUSSÃO

Concernente aos resultados encontrados nos artigos que apontam para uma redução da atividade periférica dos músculos, protegendo as estruturas mastigatórias da força excessiva, assim como, uma redução da intensidade da dor verificada em 74% dos estudos, além de um aumento do limiar de dor à pressão. Sabe-se que a contratura muscular local crônica causa inflamação e hipoxia muscular localizada, levando à dor miofascial crônica. Avanços recentes mostram que o bruxismo é causado por altos níveis de atividade motora na musculatura central da mandíbula, indicando que a redução da atividade muscular induzida pelo uso de toxina botulínica pode ser benéfica nesses casos(15).

Lee S. *et al.* com o objetivo de avaliar o efeito da toxina botulínica tipo A no bruxismo noturno, recrutaram doze indivíduos diagnosticados com a patologia para um ensaio clínico randomizado duplo-cego. Divididos em dois grupos, seis bruxômanos foram injetados com 80 unidades de Dysport®, diluídas em 0.8mL de soro fisiológico em ambos os masséteres, enquanto noutro grupo, tido como controle, tiveram injeção de 0,8 ml de soro fisiológico. A atividade eletromiográfica (EMG), noturna dos músculos masséter e temporal foi registrada no ambiente natural de sono do sujeito antes da injeção e 4, 8 e 12 semanas após a injeção, de modo a calcular os eventos de bruxismo. Os sintomas de bruxismo foram investigados usando questionários. Os autores observaram que os eventos de bruxismo no músculo masséter diminuíram significativamente no grupo de injeção de toxina botulínica. No músculo temporal, usado como controle comparativo nesse estudo, os eventos de bruxismo não diferiram entre os grupos ou entre os tempos. Os sintomas subjetivos de bruxismo diminuíram em ambos os grupos após a injeção de toxina botulínica. Nenhum paciente reportou efeitos secundários(16).

Do ponto de vista metodológico, uma avaliação EMG sem gravações de áudio e vídeo não é ideal para discriminar episódios de bruxismo do sono de outras atividades orofaciais, como deglutição e mioclonia(1). Num estudo onde foi utilizado rastreamentos de vídeo-polisonografia (vPSG) para avaliar os episódios de bruxismo do sono, vinte indivíduos com diagnóstico clínico de bruxismo foram divididos em dois grupos. Dez indivíduos receberam injeções bilaterais de toxina botulínica tipo A (BoNT-A: 25 U por músculo) apenas nos músculos masséteres (grupo A), e os outros 10 receberam as injeções nos músculos masséter e temporal (grupo B). Gravações video-polissonográficas (vPSG) foram feitas antes, e 4 semanas após a injeção. A atividade muscular mastigatória rítmica (RMMA) e a atividade orofacial (OFA) foram pontuadas e analisadas para vários parâmetros, como, frequência de episódios, explosões por episódio e duração do episódio. A amplitude de pico da atividade eletromiográfica (EMG) nos dois músculos também foi medida. Como resultado observaram que injeção de BoNT-A não reduziu a frequência, número de surtos ou duração dos episódios de RMMA nos dois grupos. A injeção diminuiu a amplitude do pico de explosão EMG dos episódios de RMMA nos músculos injetados em ambos os grupos(17)

Resultados semelhantes foram observados em estudo posterior, com o objetivo de se avaliar os efeitos da toxina botulínica para o controle do bruxismo do sono. Vinte e três indivíduos completaram o estudo clínico controlado por grupo placebo. Nenhuma das variáveis do



episódio de bruxismo do sono apresentou interação significativa de tempo e grupo, exceto as variáveis de eletromiografia (EMG). A amplitude do pico de explosão EMG durante o bruxismo do sono, apresentou tempo e interação de grupo significantes. A injeção diminuiu a amplitude do pico de explosão EMG durante o bruxismo, apenas no grupo de tratamento por 12 semanas. Os autores concluíram que, uma única injeção de toxina botulínica não pode reduzir a gênese da desordem, no entanto, pode ser uma opção eficaz no controle do bruxismo do sono, reduzindo a intensidade do músculo ativo protegendo as estruturas mastigatórias da força excessiva(18). Uma redução de atividade muscular também foi observada num estudo de De La Torre Canales et al., em análise eletromiografia (EMG), a toxina botulínica diminuiu significativamente a atividade muscular dos músculos masséter e temporal, após 28 dias de tratamento em comparação com os grupos de controle(19).

A referência padrão ouro para o diagnóstico de bruxismo do sono é a video-polissonografia (vPSG). Outros métodos que medem a atividade dos músculos mastigatórios durante o sono são a polissonografia (PSG) sem gravações de vídeo e a eletromiografia (EMG). Os critérios de bruxismo do sono incluem um ou mais sinais, como sons de ranger de dentes durante o sono, desgaste dos dentes, fadiga e dor muscular. Além disso, a intensidade da dor pode ser avaliada por uma escala analógica visual (VAS)(7). Embora a vPSG seja o padrão ouro para o diagnóstico de bruxismo do sono, não é amplamente aplicada à pesquisa clínica e áreas clínicas devido ao seu alto custo, requisitos técnicos e necessidade de examinadores especializados. Esses problemas levam à inconsistência de protocolos de estudo, ferramentas de diagnóstico, métodos de pontuação de bruxismo e resultados entre estudos. Enquanto alguns estudos adotaram uma análise objetiva da atividade dos músculos da mandíbula, isto é, vPSG e/ou EMG, outros estudos avaliaram o bruxismo por métodos subjetivos, autopercebidos e clínicos(20).

Em um estudo com o objetivo de testar a segurança e eficácia das injeções de toxina onabotulínica-A (BoNT-A) nos músculos masséter e temporal em pacientes com bruxismo do sono sintomático, Ondo W. et al. recrutaram participantes com diagnóstico clínico de bruxismo do sono confirmado por polissonografia. Treze indivíduos randomizados para BoNT-A e nove randomizados para placebo completaram o estudo. Os participantes foram injetados com BoNT-A 200 unidades (60 em cada masséter e 40 em cada temporal) ou placebo e foram avaliados em 4 a 8 semanas após a visita de tratamento inicial. O desfecho primário de eficácia foi a impressão clínica global (CGI), e o desfecho secundário de eficácia foi uma escala visual analógica (VAS) de mudança no bruxismo e na dor em 4 a 8 semanas após a injeção. Os desfechos exploratórios incluíram o Montreal Bruxism Questionnaire modificado, o Headache Impact Test-6, o Índice de Qualidade do Sono total de Pittsburgh, a Escala de Sonolência de Epworth, a Escala de Ansiedade Autoavaliada e os dados de polissonografia, incluindo registros EMG dos eventos de bruxismo do músculo masséter e temporal. Nenhum dos desfechos exploratórios mudou significativamente, mas o tempo total de sono e o número/duração dos episódios de bruxismo favoreceram o grupo BoNT-A. Nos métodos de avaliação subjetiva, CGI e VAS, também foram favoráveis ao grupo BoNT-A. Verificou-se melhoria dos sintomas de bruxismo e da dor no grupo BoNT-A comparativamente com o grupo placebo(21).

Resultados semelhantes foram observadas em um estudo anterior com o objetivo de avaliar a eficácia da toxina botulínica tipo A, para tratar os sintomas de dor miofascial e reduzir a hiperatividade muscular em bruxômanos. Vinte pacientes, sendo, dez homens e dez mulheres na faixa etária de 25 a 45 anos com diagnóstico clínico de bruxismo e dor miofascial dos músculos mastigatórios, foram incluídos em um ensaio clínico randomizado duplo-cego, placebo controlado, sendo dez sujeitos tratados com injeções de toxina botulínica (BTX-A) e um grupo controle de dez indivíduos tratados por injeções placebo de solução salina. Uma série de parâmetros clínicos objetivos e subjetivos, tais como, dor em repouso e durante a mastigação, eficiência da mastigação, abertura máxima da boca não assistida e assistida, movimentos protrusivos e laterotrusivos, limitação funcional durante os movimentos usuais da mandíbula, eficácia subjetiva do tratamento e tolerância ao tratamento, sendo avaliados em tempo de linha de base, depois de uma semana, um mês e seis meses de consultas de acompanhamento. A análise descritiva mostrou que as melhorias nas variáveis objetivas, como amplitude de movimentos mandibulares e subjetivas, como dor em repouso e dor durante a mastigação, foram maiores no grupo tratado com BTX-A do que nos indivíduos tratados com placebo. Os pacientes tratados com BTX-A tiveram uma melhora subjetiva mais alta na percepção da eficácia do tratamento do que os pacientes que receberam placebo. Os resultados do presente estudo apoiaram a eficácia da BTX-A para reduzir os sintomas de dor miofascial em bruxômanos(22).

Sabe-se que a contratura muscular local crônica causa inflamação e hipoxia muscular localizada, levando à dor miofascial crônica. Avanços recentes mostram que o bruxismo é causado por altos níveis de atividade motora na musculatura central da mandíbula, indicando que a redução da atividade muscular induzida pelo uso de BTX-A pode ser benéfica nesses casos(15).

Num estudo retrospectivo com o objetivo de avaliar a eficácia da toxina botulínica A (BTXA) no tratamento do bruxismo noturno. Vinte e cinco pacientes do sexo feminino, com idade entre 23 e 55 anos, receberam injeção de BTXA (100 unidades de camundongo (MU) de toxina botulínica A (Botox, Allergan®, Inc., Irvine, CA) diluídas em 2 ml de solução salina. Ao paciente foi solicitado a contração muscular, e as injeções foram aplicadas nas partes anterior e posterior do músculo masséter direito e esquerdo, seguido de um acompanhamento por 16 semanas. A avaliação foi feita pelos valores da Escala Visual Analógica (VAS), duração da queixa, início do efeito e duração da eficácia. Como resultados, BTXA produziu melhorias significativas nas escalas de dor e redução de atividade bruxomana. Apenas 2 pacientes (8%) não tiveram melhorias significativas na escala de dor após o tratamento, concluindo que a BTX-A é eficaz no tratamento do bruxismo noturno(23).

A injeção de toxina botulínica induziu uma redução da força de mordida em 37% dos artigos e influenciou os movimentos mandibulares. Montes Carmona *et al.*, com o objetivo de avaliar a eficácia de injeções de toxina botulínica tipo A (BTA) na redução da dor miofacial, realizou ensaio clínico, onde sessenta pacientes com síndrome de dor miofacial foram randomizados em três grupos uniformemente para receber uma única sessão de injeção de solução salina (grupo SS), lidocaína (grupo LD) e BTA (grupo BTA) nos músculos masséter, temporal e pterigoide após um estudo eletromiográfico. A dor dos pacientes foi classificada

como localizada ou referida de acordo com a classificação Critérios de Diagnóstico de Pesquisa para Distúrbios Temporo-Mandibulares (RDC/TMD). As avaliações foram realizadas no pré-tratamento e posteriormente, nos dias 7, 14, 28, 60, 90 e 180. Houve redução significativa da dor e melhora dos movimentos mandibulares no grupo BTA em comparação aos grupos SS e LD. A resposta durou até 180 dias. Não foram observadas reações adversas significativas(24). Estes resultados estão de acordo com Sidebottom *et al.* que verificaram um aumento da distância interincisal por uma média de 0,9 mm após injeção de toxina botulínica, além de significativa melhora na escala da dor(25). Uma redução da dor e do número de eventos de bruxismo também foram verificados por Al-Wayli H. *et al.*(26).

Num estudo realizado em pacientes com bruxismo para avaliar o efeito da toxina botulínica tipo A (BTX-A) no tratamento da dor miofascial e nas características de força oclusal dos músculos mastigatórios. Vinte e quatro indivíduos diagnosticados com bruxismo foram divididos aleatoriamente em três grupos, sendo um grupo tratado com injeção intramuscular bilateral de BTX-A, outro com injeções de solução salina placebo e um terceiro grupo controle onde não foram administradas injeções de BTX-A, ou solução salina. Os parâmetros clínicos de dor em repouso e dor durante a mastigação foram avaliados por um sistema de análise de força oclusal, afim de medir a distribuição da força oclusal. Todos os três grupos foram avaliados no momento inicial e em consultas de acompanhamento de 1 semana, 3 meses e 6 meses. A análise descritiva mostrou melhoras em parâmetros como dor em repouso e dor durante a mastigação, as variáveis de resultados clínicos foram favoráveis ao grupo tratado com BTX-A, em relação ao grupo de indivíduos tratados com placebo. A dor em repouso e na mastigação diminuiu no grupo BTX-A, mantendo-se constante no grupo placebo e no grupo controle. Houve uma mudança significativa na força oclusal máxima no grupo BTX-A em comparação com os outros dois grupos e não houve diferença significativa entre os grupos placebo e controle. Os autores concluíram que os resultados descrevem a eficácia da BTX-A na redução dos sintomas de dor miofascial em bruxômanos, sendo eficaz na redução da força oclusal(15).

Esses resultados estão de acordo com o trabalho prévio de Zhang L. *et al.*, no qual avaliou a força oclusal após a injeção intramuscular de toxina botulínica A (BTX-A) para o tratamento de pacientes com distúrbios temporomandibulares (DTM) concomitantes e bruxismo. Trinta pacientes com DTM associada ao bruxismo foram divididos em três grupos. Dez indivíduos receberam injeção intramuscular no masséter bilateralmente, outro grupo recebeu injeção de solução salina (SS) como placebo e um terceiro grupo de controle (CT), onde não houve injeções. Foi usado um sistema de análise de força oclusal para coletar várias medidas, como duração da mordida e fechamento, a força oclusal em máxima intercuspidação e a distribuição da força oclusal. A força oclusal em máxima intercuspidação foi reduzida em todos os três grupos. Houve uma diferença significativa entre os grupos BTX-A e grupo placebo (SS), mas não entre o grupo de controle (CT) e os outros dois. A duração da oclusão foi significativamente aumentada no grupo BTX-A após 3 meses de tratamento. A distribuição assimétrica da força oclusal foi reduzida em todos os três grupos, mas não de forma significativa, sendo que, deste modo, concluíram que o tratamento de DTM com BTX-A é eficaz na redução da força oclusal. Fatores psicológicos

desempenham um papel muito importante tanto na etiologia quanto no tratamento do bruxismo. Esse aspecto se reflete nos resultados do estudo de Zhang *et al.*, aqui descrito, já que os valores da força mastigatória máxima foram reduzidos, embora em graus diferentes, tanto no grupo experimental BTX-A, quanto nos grupos placebo e controle sem intervenção. Essa mudança na força de mordida nos grupos placebo e controle indica que a intervenção psicológica pode desempenhar um papel importante no tratamento do bruxismo(27).

Uma redução da força oclusal também foi verificada no trabalho de Pardo *et al.*, que teve como objetivo avaliar o efeito da toxina botulínica-A (BTX-A) nos movimentos mandibulares, na força de mordida (BF%), e no bruxismo. Neste estudo clínico os indivíduos diagnosticados com bruxismo foram divididos em 2 grupos (G1 e G2), com base no desequilíbrio de força de mordida (BF% onde G1: >10%, G2:<10%). A toxina botulínica (BTX-A) foi injetada nos músculos masséter e temporal de ambos grupos. Um T-Scan® registrou a força de mordida (BF%), o tempo de oclusão (OT), e o tempo de desocclusão direita (DTR), esquerda (DTL) e protrusiva (DTP), antes da administração de BTX-A, bem como aos 15, 45, 90 e 120 dias após a injeção. Os testes de Friedman e Wilcoxon encontraram diferenças significativas no BF% nos indivíduos do grupo G1 aos 15 dias, OT aos 90 e 120 dias, DTR aos 90 e 120 dias, DTL aos 15 e 90 dias, e DTP 45 e 90 dias. Concluindo que o uso da terapia com BTX-A em pacientes com bruxismo pode diminuir a força de mordida que um paciente com bruxismo pode aplicar durante a oclusão. A BTX-A induziu redução de força de mordida a partir de 15 dias pós-injeção e influenciou as lateralidades posteriormente(28).

Esse mesmo efeito redutor de forças oclusais foi verificado por Kaya D. *et al.*, que em seu estudo objetivou comparar a eficácia da placa oclusal com a administração de toxina botulínica no tratamento da dor na articulação temporo-mandibular em pacientes com bruxismo. Para tanto, 40 pacientes bruxômanos foram divididos em dois grupos. Em vinte dos pacientes incluídos no estudo, foram aplicadas 24 unidades de BTX-A em um lado do músculo masséter. No outro grupo, vinte indivíduos foram tratados com placa oclusal. Em seguida, os participantes de ambos os grupos foram avaliados em termos de dor, movimento funcional e mudança de força máxima de mordida em 2 semanas, 6 semanas, 3 meses e 6 meses. Neste estudo, foi desenvolvido um sistema modular de baixo custo de mensuração precisa e acurada para medir a força de mordida. O teste de Mann-Whitney foi usado para examinar as diferenças entre dois grupos independentes, enquanto o teste de Friedman foi usado para diferenças entre grupos dependentes e o teste de Wilcoxon foi usado para as diferenças entre duas medidas repetitivas. Quando a dor foi avaliada, ambos os métodos foram eficazes na redução da dor, não foi encontrada diferença entre os dois métodos. A força máxima de mordida diminuiu na 2ª e 6ª semanas e aumentou no 3º e 6º meses nos pacientes que receberam toxina botulínica. Nos pacientes em uso de placa oclusal, não houve alteração até o 3º mês e houve aumento no 6º mês. Neste estudo, observou-se que a baixa dose de BTX-A e o uso de placa oclusal foram eficazes na eliminação da dor relacionada ao bruxismo, mas não superiores entre si. Devido a fácil aplicação, seu baixo custo e a possibilidade de terminar o tratamento a qualquer momento, a placa oclusal na prática clínica da odontologia, tornou-se a primeira escolha para o tratamento do bruxismo. Uso de goteiras oclusais pode causar reflexo de náusea além de uma sensação de ter um objeto estranho na boca. O fato de a placa oclusal ser muito difícil



de usar pode ser uma desvantagem. De acordo com esses resultados, a toxina botulínica em baixa dose pode ser considerada como uma alternativa de tratamento em pacientes que não podem usar placa oclusal por várias razões(29). Assim como no trabalho de Kaya D. *et al.*(29), 32% dos estudos compararam a toxina botulínica a outros tratamentos e destes 26% apontaram para o benefício do tratamento com a toxina botulínica em pacientes que não respondem a outros métodos. Uma recente meta-análise de epidemiologia de disfunção temporo-mandibular (DTM) com base no diagnóstico físico, revelou que a dor miofascial afeta quase metade dos pacientes que se apresentam para tratamento de DTM. Apesar da ampla prevalência de distúrbios da dor miofascial, nenhuma abordagem de tratamento definitivo foi estabelecida(30).

O teste de Wilcoxon-Mann-Whitney (WMW) é um teste amplamente utilizado derivado como um teste de permutação sobre a diferença nas classificações médias entre as duas amostras no problema de duas amostras.(31). Testes não paramétricos, baseados em classificações, são alternativas à estatística paramétrica para testar hipóteses sobre relações e diferenças para variáveis medidas em escala ordinal. Enquanto muitos clínicos provavelmente estão familiarizados com o teste de postos sinalizados de pares emparelhados de Wilcoxon, para analisar a diferença entre duas medidas de nível ordinal correlacionadas, outros podem conhecer o teste de Friedman, para analisar três ou mais medidas repetidas de dados ordinais. Friedman desenvolveu um procedimento chamado de “método das classificações” para testar hipóteses relacionadas a dados em escala ordinal. O teste de Friedman também pode ser usado para medidas repetidas com dados de nível de intervalo ou razão que não atendem às suposições de normalidade e homogeneidade de variância e covariância. O teste de Friedman é facilmente calculado à mão para pequenos conjuntos de dados e está disponível em vários pacotes de software estatístico(32).

Num estudo comparativo sobre a eficácia da toxina botulínica em relação a goteiras oclusais, Yurttutan *et al.*, selecionaram 73 pacientes com dor miofascial devido ao bruxismo. Os pacientes foram distribuídos por três grupos. O Grupo A foi tratado com placa oclusal, o Grupo B foi tratado com injeção de toxina botulínica e o Grupo C foi tratado com placa oclusal e injeção de toxina botulínica. Rastreador de dor na desordem temporomandibular (TMD-PS), escala graduada de dor crônica (GCPS), lista de controle comportamental oral (OBC), escala de limitação de função mandibular (JFLS) e escala visual analógica (VAS) de dor por palpação dos músculos da mastigação, foram administrados a todos os pacientes, antes do tratamento e 6 meses após tratamento. As escalas dos questionários e os valores da VAS diminuíram em todos os três grupos. Os valores VAS e as escalas do questionário foram significativamente diminuídos nos grupos B e C em comparação com o grupo A, concluindo que o uso de goteiras oclusais pode não ser necessário em pacientes tratados com injeções de toxina botulínica(33). Resultados semelhantes aos estudos de Al-Wayli *et al.*, que compararam a eficácia do tratamento com toxina botulínica versus tratamentos convencionais para bruxismo. Cinquenta indivíduos relatando bruxismo noturno foram recrutados para um ensaio clínico randomizado. Vinte e cinco bruxômanos foram injetados com toxina botulínica em ambos os masséteres e vinte e cinco foram tratados com métodos tradicionais de tratamento do bruxismo, como terapia comportamental, placa oclusal e medidas farmacológicas (diclofenaco 50 mg). Os pacientes foram avaliados na 3ª semana,



2º e 6º mês e um ano após a injeção. Os dados foram utilizados para calcular eventos de bruxismo. Os sintomas de bruxismo foram investigados por meio de questionários. Na avaliação da dor, não houve diferenças significativas na escala média da dor pré-operatória entre os dois grupos, porém, houve diferença relevante no valor médio da dor pós-operatória em 3 semanas tanto no grupo toxina botulínica quanto no controle grupo que utilizou métodos tradicionais para o tratamento do bruxismo. A partir do segundo mês de pós-operatório, a escala média de dor diminuiu significativamente em ambos os grupos, atingindo seu menor valor no sexto mês, e sendo muito menor no grupo toxina botulínica do que no grupo controle. Os resultados sugerem que a injeção de toxina botulínica reduziu a escala média da dor e o número de eventos de bruxismo(26). Resultados semelhantes de redução significativa da dor e atividade bruxômana foram observados no trabalho de Asyutay F. *et al.*(23)

Von Lindern *et al.*, teve por objetivo avaliar se a redução direcionada da hiperatividade muscular mastigatória pelo tratamento com injeção local com toxina botulínica tipo A pode melhorar os sintomas de dor facial e cefaleia, no caso de outros métodos de tratamento se mostrarem ineficazes. Num estudo randomizado cego controlado por placebo, 90 pacientes com dor facial crônica, foram tratados com injeções de toxina botulínica tipo A (Botox; Allergan®, Ettligen, Alemanha) nos músculos mastigatórios. 91% dos pacientes que receberam toxina botulínica melhoraram por uma redução média significativa de aproximadamente 3,2 em uma escala visual analógica de dor (VAS). Houve uma diferença significativa em comparação com o grupo placebo. Concluindo que a injeção local de toxina botulínica tipo A constitui um método de tratamento inovador e adequadamente eficiente para a dor facial crônica associada à hiperatividade dos músculos mastigatórios. Pode-se esperar uma melhora dos sintomas dolorosos em até 90% dos pacientes que não respondem aos métodos de tratamento conservadores, tais como, terapia com placa oclusal e fisioterapia, técnica de relaxamento e massagem(34).

O objetivo da ANOVA é verificar a variabilidade que um investigador pode atribuir à diferença entre grupos. Assim, ANOVA é definida como a técnica estatística que divide a variância total em fatores conhecidos e desconhecidos e compara as diferenças significativas entre três ou mais grupos(35).

De La Torre Canales *et al.*, avaliaram a segurança e eficácia de três doses diferentes de BoNT-A para dor miofascial persistente (MFP). Cem mulheres foram distribuídas aleatoriamente em cinco grupos (n=20) aparelho oral (AO), solução salina (SS) e três grupos de BoNT-A com diferentes doses. A intensidade da dor e o limiar de dor à pressão foram avaliados até 24 semanas após o tratamento. As mudanças ao longo do tempo foram comparadas dentro e entre os grupos. O pacote "nparLD" e o teste de postos sinalizados de Wilcoxon foram usados para analisar os dados. BoNT-A reduziu a intensidade da dor e aumentou o limiar de dor à pressão por até 24 semanas em comparação com o placebo. Não foram encontradas diferenças entre BoNT-A e OA no último acompanhamento(36).

Uma redução da intensidade de dor à pressão também foi verificada por Chaurand J. *et al.*, num estudo que teve por objetivo avaliar a eficácia do uso da toxina botulínica (BTX) nas desordens da articulação temporo-mandibular, particularmente na dor miofascial dos



músculos masséter e temporal. O estudo incluiu 11 adultos que foram diagnosticados clinicamente com dor miofascial bilateral causada por hiperatividade dos músculos mastigatórios, movimento parafuncional e hipermobilidade. Após avaliação inicial, um mês de tratamentos conservadores foram prescritos para todos os pacientes. Esses tratamentos foram massagens, técnicas de relaxamento, compressas de calor, dieta leve e Celecoxib® 100 mg (Pfizer, Nova York, EUA) como necessário. Não foram utilizados goteiras oclusais, relaxantes musculares, antidepressivos tricíclicos ou outros medicamentos em nenhum dos pacientes. A escala visual analógica para algometria de dor e pressão foi realizada inicialmente, após 1 mês de terapia conservadora (grupo controle) e após 1 mês de injeções de BTX tipo A (grupo estudo). Diferenças intergrupos entre grupos específicos foram analisadas usando análise de variância (ANOVA) (algometria) e teste de Wilcoxon (VAS). Tanto a terapia conservadora quanto as injeções de BTX mostraram redução na escala da dor e aumento no limiar de dor em comparação com a linha de base, não houve diferença principal entre as drogas. O número de pacientes que tiveram uma redução de 30% da dor, não foi significativamente maior para BTX-A do que para solução salina em qualquer visita de acompanhamento. Os autores concluíram que, tanto a terapia conservadora quanto as injeções de BTX, são opções eficazes e seguras para o tratamento da dor miofascial(37).

Referências às melhoras do limiar de dor à pressão, também foram relatados no trabalho de De La Torre Canales *et al.*, num estudo que teve como objetivo comparar os efeitos imediatos das injeções de toxina botulínica tipo A (BoNT-A) e da acupuntura em pacientes com disfunção temporomandibular (DTM). Cinquenta e quatro mulheres foram divididas em três grupos. Os pacientes do grupo AC receberam quatro sessões de acupuntura tradicional, sendo uma sessão/semana durante 20 minutos. Os pacientes do grupo BoNT-A foram injetados bilateralmente com 30U e 10U nos músculos masséter e temporal anterior, respetivamente. Além disso, um grupo controle recebeu solução salina (SS) nos mesmos músculos. A autopercepção da dor foi avaliada por escala visual analógica, enquanto o limiar de dor à pressão (LDP) foi verificado por um algômetro digital. Também foram realizadas avaliações eletromiográficas (EMG) dos músculos temporal anterior e masséter. Todas as variáveis foram avaliadas antes e 1 mês após as terapias. A dor autopercebida diminuiu em todos os grupos após um mês de terapia. BoNT-A não foi melhor que AC na redução da dor, mas ambas as terapias foram mais efetivas na redução da dor do que SS. A BoNT-A foi o único tratamento capaz de melhorar os valores de limiar de dor à pressão. Foi observado uma diminuição severa da atividade EMG no grupo BoNT-A, o que foi considerado um efeito adverso(8). Efeitos adversos relacionados à contração muscular, desempenho mastigatório, perda de espessura muscular e volume ósseo mandibular, também foram avaliados em estudo anterior para além de um declínio transitório no desempenho mastigatório e na contração muscular e uma diminuição na espessura muscular e no volume ósseo do processo coronoide e condilar foram encontrados como efeitos adversos relacionados a terapia com a toxina botulínica(19).

Efeitos adversos foram relatados por 21% dos artigos analisados no quadro. A terapia com toxina botulínica (BTX-A), tem um excelente perfil de segurança e tolerabilidade em uma ampla gama de usos cosméticos e terapêuticos. O efeito adverso reportado em uma revisão sistemática sobre a segurança da toxina botulínica relatou apenas efeitos adversos

temporários, de intensidade leve a moderada, não sistêmicos e relacionados ao mecanismo de ação(38).

Sidebottom *et al.*, analisou prospectivamente o resultado após a injeção de toxina botulínica em pacientes que não se recuperaram após medidas conservadoras, para gerenciar a dor mastigatória miofascial e indivíduos que não estavam dispostos a tomar antidepressivos tricíclicos em baixas doses como relaxante muscular. Prospectivamente, 62 pacientes foram avaliados com pontuações analógicas visuais (VAS) para dor no lado afetado antes e 6 semanas após as injeções de botulínica, com 50 unidades Dysport® em até 3 locais, além da medida de abertura da boca. Dos tratados 49 (79%) apresentaram pelo menos alguma melhora (dor reduzida em mais de 25%). Os pacientes relataram mais de 90% de redução da VAS para 25 (30%) dos 84 lados da face tratada. Apenas 22 dos 62 pacientes tiveram mais de um curso de tratamento para o mesmo lado. A distância interincisal melhorou por uma média de 0,9 mm após o tratamento. Os efeitos colaterais incluíram 3 casos de fraqueza temporária do músculo facial. A classificação das pontuações da VAS, mostrou uma redução significativa na dor. O tratamento melhorou significativamente a escala da dor dos pacientes e a redução média geral da dor foi de 57%. Os autores concluíram que a injeção de toxina botulínica não garante a resolução completa da dor miofacial, mas geralmente tem algum efeito benéfico na melhora dos sintomas e deve ser considerada como um tratamento alternativo da dor miofacial se os métodos conservadores falharem(25).

Dos artigos pesquisados, 89% indicam a toxina botulínica como uma alternativa de tratamento em pacientes com bruxismo e dor miofascial consequente da disfunção, enquanto 5% dos trabalhos contraindicam este tratamento. Num estudo multicêntrico cruzado, randomizado, controlado por placebo, com o objetivo de avaliar a eficácia da toxina botulínica tipo A (BTX-A) em pacientes com disfunção temporomandibular (DTM) e dor persistente. Foram selecionadas, 21 pacientes com DTM, sem alívio adequado da dor após tratamento convencional. Um total de 50 U de BTX-A ou solução salina isotônica (controle) foi injetado em 3 locais padronizados nos músculos masséteres dolorosos. O acompanhamento foi realizado após 1 e 3 meses, seguido por um período de washout de 1 mês, após o qual ocorreu o cruzamento. A intensidade da dor em repouso foi o desfecho primário, enquanto a função física e emocional obteve uma melhora global, efeitos colaterais e medidas clínicas foram algumas das medidas de desfecho adicionais. Não houve diferença principal entre as drogas, mas houve um efeito de tempo significativo, de modo que a BTX-A reduziu a mudança percentual média da intensidade da dor em 30 (33%) após 1 mês e por 23 (30%) após 3 meses em comparação com 11 (40%) e 4 (33%) para solução salina. O número de pacientes que receberam uma redução de 30% da dor não foi significativamente maior para BTX-A do que para solução salina em qualquer visita de acompanhamento. Não houve mudanças significativas após o tratamento em quaisquer outras medidas de desfecho, com exceção da dor à palpação, que diminuiu 3 meses após a injeção de solução salina. Segundo os autores, esses resultados não indicam um efeito clínico relevante da BTX-A em pacientes com disfunção temporomandibular (DTM) e dor miofacial persistente(39).



## 6. CONCLUSÃO

Neste estudo os artigos relataram resultados relevantes sobre o efeito da toxina botulínica no tratamento do bruxismo do sono e na redução da dor crônica associada a disfunção. Os principais resultados dos estudos selecionados podem ser traçados da seguinte forma:

- A injeção de toxina botulínica ocasionou uma redução da força de mordida e atividade periférica dos músculos injetados, diminuindo a intensidade da contração nos músculos de fechamento da mandíbula, promovendo a proteção das estruturas mastigatórias de forças excessivas.
- Houve significativa melhora dos movimentos mandibulares, de abertura máxima, movimentos protrusivos e laterotrusivos.
- O tratamento com toxina botulínica promoveu redução da intensidade da dor, assim como, o aumento do limiar de dor à pressão.
- A ausência de protocolos standartizados tanto para diagnóstico, como para controle do bruxismo do sono, representam desafios a análise quantitativa dos benefícios da toxina botulínica para tratamento desta patologia. A maior parte dos estudos avaliam seus resultados através da aplicação de questionários para avaliação dos eventos de bruxismo, embora seja amplamente utilizado para detecção da disfunção em situações clínicas e de pesquisa, as informações fornecidas por questionário são subjetivas e portanto, esses fatores devem ser cuidadosamente avaliados em estudos futuros.



## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. De Laat A, Macaluso GM. Sleep bruxism as a motor disorder. *Mov Disord*. 2002;17 Suppl 2:S67-9.
2. Lobbezoo F, Ahlberg J, Raphael KG, Wetselaar P, Glaros AG, Kato T, et al. International consensus on the assessment of bruxism: Report of a work in progress. *J Oral Rehabil*. 2018 Nov;45(11):837-44.
3. Manfredini D, Lobbezoo F. Relationship between bruxism and temporomandibular disorders: A systematic review of literature from 1998 to 2008. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010 Jun;109(6):e26-50.
4. Lobbezoo F, Ahlberg J, Glaros AG, Kato T, Koyano K, Lavigne GJ, et al. Bruxism defined and graded: An international consensus. *J Oral Rehabil*. 2013 Jan;40(1):2-4.
5. Abboud WA, Hassin-Baer S, Joachim M, Givol N, Yahalom R. Localized myofascial pain responds better than referring myofascial pain to botulinum toxin injections. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2017 Nov;46(11):1417-23.
6. De la Torre Canales G, Câmara-Souza MB, do Amaral CF, Garcia RCMR, Manfredini D. Is there enough evidence to use botulinum toxin injections for bruxism management? A systematic literature review. *Clin Oral Investig*. 2017 Apr;21(3):727-34.
7. Bussadori SK, Motta LJ, Horliana ACRT, Santos EM, Martimbianco ALC. The Current Trend in Management of Bruxism and Chronic Pain: An Overview of Systematic Reviews. *J Pain Res* [serial on the Internet]. 2020 [cited 2022 Mar 17]; 13(1):2413–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33061557>.
8. De La Torre Canales G, Câmara-Souza MB, Poluha RL, Grillo CM, Conti PCR, de Sousa M da LR, et al. Botulinum toxin type a and acupuncture for masticatory myofascial pain: A randomized clinical trial. *J Appl Oral Sci*. 2021;29:1-10 .
9. Dressler D, Fereshte AS, Barbosa ER. Botulinum Toxin. *Neuropsiquiatria*. 2005;63(1):180–5.
10. Colhado OCG, Boeing M, Ortega LB. Toxina botulínica no tratamento da dor. *Rev Bras Anesthesiol*. 2009;59(3):366–81.
11. Tugan YB, Tuncel BD. Experiences on the administration of botulinum toxin in movement disorders. *J Trans Int Med*. 2021 Jan;9(1):52–6.
12. 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.
13. 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 Jun;58(5):508-19.
14. Pirazzini M, Rossetto O, Eleopra R, Montecucco C. Botulinum Neurotoxins: Biology, Pharmacology, and Toxicology. *Pharmacol Rev*. 2017 Apr;69(2):200-35.
15. 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*. serial online] 2017 [cited 2022



- Mar7];28(5):493-7. Available from:  
<https://www.ijdr.in/text.asp?2017/28/5/493/21718>.
16. Lee SJ, McCall WD, 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.
  17. 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;10(3):291–8.
  18. Shim YJ, Lee HJ, Park KJ, Kim HT, Hong IH, Kim ST. Botulinum toxin therapy for managing sleep bruxism: A randomized and placebo controlled trial. *Toxins*. 2020 Mar 9;12(3):168.
  19. De La Torre Canales G, Alvarez-Pinzon N, Muñoz-Lora VRM, Peroni LV, Gomes AF, Sánchez-Ayala A, et al. Efficacy and safety of botulinum toxin type a on persistent myofascial pain: A randomized clinical trial. *Toxins*. 2020 Jun 15;12(6):395.
  20. De la Torre Canales G, Câmara-Souza MB, do Amaral CF, Garcia RCMR, Manfredini D. Is there enough evidence to use botulinum toxin injections for bruxism management? A systematic literature review. *Clin Oral Investig*. 2017 Apr;21(3):727-734.
  21. Ondo WG, Simmons JH, Shahid MH, Hashem V, Hunter C, Jankovic J. Onabotulinum toxin-A injections for sleep bruxism. *Neurology*. 2018 Feb 13;90(7):559–64. *Neurology*.
  22. 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.
  23. Asutay F, Atalay Y, Asutay H, Acar AH. The Evaluation of the Clinical Effects of Botulinum Toxin on Nocturnal Bruxism. *Pain Res Manag*. 2017 July;2017:1-5.
  24. Montes-Carmona JF, Gonzalez-Perez LM, Infante-Cossio P. Treatment of localized and referred masticatory myofascial pain with botulinum toxin injection. *Toxins*. 2020 Dec 23;13(1):6.
  25. Sidebottom AJ, Patel AA, Amin J. Botulinum injection for the management of myofascial pain in the masticatory muscles. A prospective outcome study. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2013 Apr;51(3):199–205.
  26. Al-Wayli H. Treatment of chronic pain associated with nocturnal bruxism with botulinum toxin. A prospective and randomized clinical study. *J Clin Exp Dent*. [serial on the Internet]. 2017 Jan [cited 2022 Mar 17]; 9(1):112–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28149474>.
  27. 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.
  28. Pardo NB, Kerstein RB, Júnior MC, Ferreira LS, Abrahão M. Botulinum toxin type A for controlling bruxism assessed with computerized occlusal analysis: A pilot study. *Cranio*. [serial on the Internet]. 2020 Mar 2 [cited 2022 Mar 17];1–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32122286>.

29. Kaya DI, Ataoglu H. Botulinum toxin treatment of temporomandibular joint pain in patients with bruxism: A prospective and randomized clinical study. *Niger J Clin Pract.* 2021 Mar;24(3):412-17.
30. Manfredini D, Guarda-Nardini L, Winocur E, Piccotti F, Ahlberg J, Lobbezoo F. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: A systematic review of axis I epidemiologic findings. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011 Oct;112(4):453-62.
31. Fay MP, Malinovsky Y. Confidence Intervals of the Mann-Whitney parameter that are compatible with the Wilcoxon-Mann-Whitney test. *Stat Med.* 2018 November; 37(27):3991–4006.
32. Sheldon MR, Fillyaw MJ, Thompson WD. The use and interpretation of the Friedman test in the analysis of ordinal-scale data in repeated measures designs. *Physiother Res Int.* 2002;1(4):221-228.
33. Yurttutan ME, Tütüncüler SK, Tüzüner AM. Which treatment is effective for bruxism: Occlusal splints or botulinum toxin. *J Oral Maxillofac Surg.* 2019 Dec;77(12):2431-2438.
34. Von Lindern JJ, Niederhagen B, Bergé S, Appel T. Type A botulinum toxin in the treatment of chronic facial pain associated with masticatory hyperactivity. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2003 Jul 1;61(7):774–8.
35. Kishore K, Jaswal V, Mahajan R. The Challenges of Interpreting ANOVA by dermatologists. *Indian Dermatol Online J.* 2022 Jan 24;13(1):109–13.
36. De la Torre Canales G, Poluha R, Pinzón Y, Conti P, Manfredini D, Sánchez-Ayala A, et al. Effects of Botulinum Toxin Type A on the Psychosocial Features of Myofascial Pain TMD Subjects: A Randomized Controlled Trial. *J Oral Facial Pain Headache.* 2021 Fall;35(4):288-96.
37. Chaurand J, Ruíz LP, Saldívar HO, Valdés JL. Efficacy of botulinum toxin therapy in treatment of myofascial pain. *J Oral Sci.* 2017;59(3):351-56.
38. Naumann M, Jankovic J. Safety of botulinum toxin type A: A systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2004 Jul;20(7):981-90.
39. Ernberg M, Hedenberg-Magnusson B, List T, Svensson P. Efficacy of botulinum toxin type A for treatment of persistent myofascial TMD pain: A randomized, controlled, double-blind multicenter study. *Pain.* 2011 Sep;152(9):1988-96.