

DECLARAÇÃO OFICIAL sobre a UTILIZAÇÃO DA TOXINA
BOTULÍNICA na ESPECIALIDADE de DTM E DOR
OROFACIAL

DIRETORIA DA SBD OF (2023-2025):

Presidente: Rodrigo Estêvão Teixeira

Vice-Presidente: Gustavo A. Seabra Barbosa

Secretária Geral: Carolina Ortigosa Cunha

Diretora Financeira: Priscila Brenner Hilgenberg Sydney

COMISSÃO RESPONSÁVEL PELA ATUALIZAÇÃO DESTA DECLARAÇÃO:

Rodrigo Lorenzi Poluha¹ e Giancarlo De la Torre Canales²,

- 1) Graduação em Odontologia; Residência em Prótese Dentária e Mestrado em Odontologia Integrada pela Universidade Estadual de Maringá (UEM); Especialização em DTM e Dor Orofacial pelo Instituto de Ensino Odontológico (IEO/Avantis); Doutorado em Reabilitação Oral pela Faculdade de Odontologia de Bauru (FOB/USP); Membro da Sociedade Brasileira de Dor Orofacial (SBD OF); Professor de Prótese Dentária, DTM e Dor Orofacial na Universidade Estadual de Maringá, Unicesumar e IOA Maringá.
- 2) Graduação em Odontologia pela Universidade de San Martin de Porres Lima – Perú; Mestrado e Doutorado em Clínica Odontológica pela Faculdade de Odontologia de Piracicaba – Unicamp; Especialização em Prótese e Disfunção Temporomandibular pela faculdade São Leopoldo Mandic; Pós-Doutorado em Reabilitação Oral pela Faculdade de Odontologia de Bauru; Pós-Doutorando em Neurociência Orofacial do Instituto Karolinska na Suécia; Professor na Escola de Saúde e Ciência Egas Moniz em Portugal e Universidade Ingá no Brasil.

***** O presente documento é uma ATUALIZAÇÃO da declaração aprovada e publicada em assembleia extraordinária da SBDOF em 27 de outubro de 2016, cujos autores foram Reynaldo Leite Martins Junior¹, Roberto Pedras², André Luís Porporatti³, Adriana Lira Ortega⁴**

1) Especialista em DTM e Dor Orofacial, Ortodontia, Dentística Restauradora, e Mestre em Morfologia (Unifesp). Ex-Professor dos Cursos de Odontologia da UNIC-Cuiabá e Univag Várzea Grande/MT. Membro Fundador da SBDOF.

2) Professor Adjunto do Curso de Odontologia do Centro Universitário Newton Paiva. Coordenador do Serviço de Dor Orofacial da Clínica da Dor do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Mestre em Ciências da Saúde pela UFMG.

3) Professor Adjunto do Departamento de Odontologia da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Pesquisador do Centro Brasileiro de Pesquisas Baseadas em Evidências (COBE). Doutor em Ciências Odontológicas Aplicadas pela Universidade de São Paulo (USP).

4) Mestre em DTM e Dor Orofacial (UNIFESP), Doutora em Ciências Odontológica (FOUSP), Pós doutora em Patologia (FOUSP). Professora do curso de Odontologia e do Programa de Pós-graduação stricto sensu da Universidade Cruzeiro do Sul (UNICSUL). Professora do curso de Especialização em Odontopediatria da Fundação para o Desenvolvimento Tecnológico e Científico da Odontologia (Fundecto- FOUSP).

Uso da Toxina Botulínica no Controle das Disfunções Temporomandibulares

O termo “*Disfunção Temporomandibular*” (DTM) abrange uma série de condições que envolvem a articulação temporomandibular (ATM), os músculos da mastigação e estruturas associadas.¹ Os subtipos mais comuns estão descritos na classificação da Academia Americana de Dor Orofacial (*American Academy of Orofacial Pain – AAOP*)¹ e nos critérios diagnósticos para DTM. (*Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders – DC/TMD*)². Além disso, existem propostas expandidas de taxonomia que abrangem várias outras condições afetando a ATM e outras estruturas orofaciais^{3, 4}.

Dentre seus subtipos, as DTMs podem ser divididas principalmente, em distúrbios musculares, distúrbios intraarticulares, e outras condições as quais abrangem doenças articulares inflamatórias e degenerativas.

Os sinais e sintomas normalmente relatados são dor, limitação de abertura bucal, movimentos mandibulares assimétricos e sons articulares. De forma geral, dor em região orofacial pode ter origem muscular, articular, neurológica, vascular, otorrinolaringológica, neoplásica, odontogênica, dentre outras.

As DTMs, enquanto um grupo, podem se confundir ou coexistir com cefaleias primárias e secundárias. Isto torna o diagnóstico adequado um desafio frequente, mesmo para profissionais preparados, com formação específica e experiência na área.

Uma vez estabelecido o correto diagnóstico, a maior parte dos pacientes com DTM responde adequadamente a um tratamento conservador, reversível e de baixo custo⁵. Entretanto, uma porcentagem menor destes indivíduos se mostra refratária às diversas formas de tratamento normalmente utilizadas necessitando de abordagem transdisciplinar, já que aparentemente tem maior participação dos fatores psicossociais no seu quadro patológico⁶, o que pode incluir aspectos do Eixo II do DC-TMD², mas não exclusivamente os ali contidos, como por exemplo

ansiedade, depressão, catastrofização e qualidade do sono.

É nesse cenário que tem crescido a proposta de inclusão oficial da Toxina Botulínica (TxB) tipo A como uma opção de tratamento das DTMs. A popularização desta indicação estimulou a SBD OF a se pronunciar oficialmente sobre essa questão na primeira edição desta declaração e atualizá-la agora diante das novas evidências científicas.

Na primeira edição, uma pesquisa na base de dados PubMed em agosto de 2016, cruzando os termos “*Toxina Botulínica*” e assemelhados com “*Disfunção Temporomandibular*” retornou um total de 123 trabalhos sobre o tema. Repetindo a busca em maio de 2024, foram encontrados 77 novos trabalhos pertinentes, dos quais apenas 8 eram revisões sistemáticas com 4 apresentando resultados inconclusivos⁷⁻¹⁰ e 4 demonstrando a eficácia da TxB especialmente no tratamento da dor miofascial em pacientes refratários a terapias ainda mais conservadoras¹¹⁻¹⁴. Além das revisões, 14 ensaios clínicos randomizados também foram avaliados, sendo que 7 deles evidenciaram resultados favoráveis da TxB como uma opção terapêutica¹⁵⁻²¹; 4 estudos apresentaram resultados contraditórios para situações de deslocamento de disco e subluxação²²⁻²⁵; e 2 estudos mostraram resultados promissores para condições articulares dolorosas como artralgia^{26, 27}. Os demais trabalhos publicados foram distribuídos entre “não relacionados ao tema”, “cartas ao editor”, “estudos em animais”, revisões narrativas”, relatos de caso”, e séries de caso”.

Com base na análise destas publicações, conclui-se:

- 1) Em relação às desordens musculares, os ensaios clínicos randomizados publicados até a presente data mostraram a eficácia da TxB como opção terapêutica para diminuir a intensidade da dor, em especial nos casos refratários a terapias prévias conservadoras, sendo melhor que o placebo na maioria dos estudos avaliados. Da mesma forma, melhores parâmetros somatossensoriais e psicossociais relacionados a dor, com resultados estáveis no longo prazo após uma única aplicação (Canales, 2022) foram relatados. Com base nestes estudos, recomenda-se a utilização de doses baixas de TxB

para diminuir as chances de desenvolver efeitos adversos (musculares e ósseos).

- 2) As evidências científicas atuais não demonstram com clareza que a TxB possa contribuir efetivamente para o tratamento de DTMs dos subtipos “Deslocamento de Disco” e/ou “Subluxação”, pois os trabalhos que abordam essas hipóteses apresentam deficiências metodológicas importantes e a interpretação dos resultados sugere que os supostos benefícios encontrados sejam possivelmente decorrentes do procedimento (infiltração no músculo pterigoide lateral) e não do mecanismo de ação da TxB.
- 3) Devido a capacidade de redução dos níveis de alguns mediadores inflamatórios periféricos após a injeção de TxB, os trabalhos científicos atuais evidenciam resultados promissores na redução nos níveis de dor articular em pacientes com artralgia da ATM; no entanto, estudos mais robustos se fazem necessários para confirmação das hipóteses.

Baseado no exposto, a SBDOF sugere as seguintes recomendações em relação a utilização de TxB no tratamento das DTM:

- 1) Em DTM do subtipo “Mialgia” a TxB deve ser reservada exclusivamente para pacientes considerados verdadeiramente refratários a outras terapias ainda mais conservadoras previamente empregadas através de uma abordagem transdisciplinar, visto que não há superioridade quando indicada como primeira escolha. Quando se fizer necessária, deve-se priorizar doses baixas (máximo de 30U em cada músculo masseter e 10U em cada músculo temporal) pelo perfil de segurança em relação aos efeitos adversos.
- 2) Em DTM do subtipo “Deslocamento de Disco” e/ou “Subluxação”, até a presente data, a TxB não deveria ser indicada, em função de resultados contraditórios e da escassez de estudos criteriosos e bem delineados avaliando sua

efetividade, eficácia e segurança nesses casos específicos.

- 3) Em DTM do subtipo “Artralgia”, embora exista algum nível de propriedade anti inflamatória, a TxB não deveria ser indicada, até a presente data, como tratamento de primeira escolha para essa condição, devido a existência de outras opções de tratamento seguras, efetivas, eficazes, conservadoras, reversíveis e de melhor custo-benefício.

A SBD OF, entidade com compromisso no avanço do conhecimento científico, reconhece a necessidade de serem realizados estudos com melhor qualidade metodológica a fim de dirimir as dúvidas apresentadas anteriormente (isto é, ensaios clínicos controlados duplo-cegos com amostra significativa) testando o uso da TxB para o tratamento dos diversos subtipos de DTM, e por isso, estimula enfaticamente a sua realização.

Afirma ainda que qualquer proposta de tratamento para qualquer condição dolorosa, incluindo DTM, passa necessariamente por um correto diagnóstico, o que exige conhecimento profundo sobre sistemas de classificação e fisiopatologia das diversas condições que se apresentem clinicamente como dor na região orofacial

Uso da Toxina Botulínica no controle do Bruxismo

O bruxismo é definido como uma atividade repetitiva dos músculos mastigatórios, caracterizada pelo apertar ou ranger dos dentes e/ou pela sustentação ou impulsão da mandíbula. Esta definição inclui dois fenótipos circadianos: o bruxismo do sono e o bruxismo da vigília²⁸.

O entendimento atual aponta que o bruxismo do sono é de origem central e mediado por neurotransmissores, principalmente a dopamina^{29, 30}. A sequência de eventos fisiológicos descrita tem início com o aumento da atividade do sistema nervoso simpático, seguido do aumento de atividade cortical, aumento da frequência cardíaca, aumento do tônus muscular e, finalmente, o início do episódio de bruxismo³¹.

Do ponto de vista clínico, as consequências dessa condição incluem uma série de problemas dentários e orofaciais. Entre eles, destacam-se o desgaste excessivo e a fratura dos dentes, que podem comprometer a integridade estrutural dos elementos dentários. Além disso, há um aumento significativo no risco de insucesso em tratamentos reabilitadores, como próteses e implantes dentários, devido ao estresse mecânico excessivo. O bruxismo também está associado ao desenvolvimento de quadros de DTM/DOF. Essas consequências variam de acordo com o padrão de bruxismo apresentado, seja ele do sono ou da vigília, e a intensidade com que os episódios de bruxismo ocorrem.^{32, 33}

A ação da TxB no bruxismo é de natureza periférica, ou seja, ela não atua diretamente sobre os parâmetros fisiológicos subjacentes ao distúrbio, sendo percebida apenas pela diminuição da força muscular. Dessa forma, estudos mostram que indivíduos com bruxismo do sono que foram submetidos às injeções de TxB

mantiveram a mesma frequência, duração e número de eventos eletromiográficos³⁴⁻³⁶. Isso indica que, embora a TxB possa reduzir a intensidade da atividade muscular, ela não altera a ocorrência dos episódios de bruxismo nem a sua duração³⁷.

Além disso, apesar da redução da força do músculo, os contatos dentários permanecem relativamente eficientes e pode-se inferir que o desgaste dentário continue a ocorrer, o que faz com que o uso da TxB não dispense o uso de dispositivo interoclusal para proteção de estruturas dentárias, tecidos de suporte ou trabalhos restauradores e protéticos^{38, 39}. Nos casos de bruxismo da vigília, igualmente, não foram encontradas pesquisas que respaldem o emprego da TxB nesses quadros. Isso se deve ao fato de que o bruxismo da vigília é predominantemente um padrão comportamental, e o controle efetivo desse tipo de bruxismo requer intervenções que abordem os aspectos comportamentais e psicológicos subjacentes ao distúrbio⁴⁰.

Além disso, pelo fato de não ser possível estabelecer prognóstico em relação ao tempo que o paciente apresentará o bruxismo torna-se sem respaldo o uso indefinido da TxB, uma vez que seus efeitos subsequentes se mostraram dose dependentes⁴¹⁻⁴⁴.

Segundo a literatura, a TxB poderia provocar atrofia muscular neurogênica como consequência do desuso das fibras⁴⁵⁻⁴⁷ e, estudos em animais e humanos demonstraram a possibilidade de quadros de osteopenia da cabeça da mandíbula pelo desequilíbrio na homeostase do metabolismo ósseo⁴⁸⁻⁵⁰. Ressalte-se que o impacto clínico destes efeitos não está completamente estabelecido⁵¹.

A literatura atual demonstra, portanto, que o uso da TxB para controle de bruxismo do sono não dispensa o uso dos dispositivos interoclusais nem da terapia cognitivo comportamental para o bruxismo em vigília, e ainda tem a possibilidade de trazer desdobramentos biológicos indesejáveis.

Baseado no exposto, a SBDOF sugere que, em relação a utilização de TxB no

tratamento do Bruxismo, até a presente data, a TxB não deve ser recomendada para o controle do Bruxismo, e não há evidência ainda de que substitua os dispositivos interoclusais na proteção dos tecidos dentários e/ou trabalhos reabilitadores.

Uso da Toxina Botulínica nas Dores Neuropáticas Orofaciais

Embora os mecanismos antinociceptivos da TxB não estejam completamente esclarecidos⁵², as evidências científicas atuais apontam significativa eficácia na utilização da TxB no tratamento de dores neuropáticas⁵³, incluindo as orofaciais como a Neuralgia do Trigêmeo (NT) e a Dor Neuropática Trigeminal Pós-Traumática (DNTPT)^{54, 55}.

Para a NT a TxB apresenta "Level A" de eficácia na redução da intensidade e frequência da dor, o que significa que é sustentado por evidências científicas robustas e consistentes provenientes de estudos bem conduzidos⁵⁶⁻⁵⁸. No entanto a dose ideal a ser utilizada, ou seja, a dose que promova o máximo de benefício terapêutico ao mesmo tempo que minimize os efeitos adversos do fármaco, ainda é uma questão de debate⁵⁹, sugerindo-se que doses baixas (25U) tem a mesma eficácia que doses altas (75U) e que se deve aplicar a TxB de forma subcutânea distribuindo as unidades ao longo da zona de gatilho⁶⁰⁻⁶².

Em relação a DNTPT, embora existam apenas relatos de casos bem sucedidos utilizando a TxB no tratamento da condição^{63,64}, existem alguns estudos clínicos mostrando a eficácia da TxB em dores neuropáticas pós-traumáticas em outras partes do corpo o que mostra um potencial terapêutico muito promissor^{65 66}. Novos estudos se fazem necessários para ampliar o entendimento da utilização da TxB no tratamento da DNTPT.

Baseado no exposto, a SBDOF sugere as seguintes recomendações em relação a utilização de TxB no tratamento das Dores Neuropáticas Orofaciais:

- 1) Em relação a NT, há evidências científicas suficientes para suportar a indicação da TxB como ferramenta terapêutica. Recomenda-se a utilização de doses

baixas, distribuídas em aplicações subcutâneas ao longo da zona de gatilho dolorosa.

2) No entanto, a TxB não é o fármaco de primeira escolha para a NT, sendo considerada de terceira linha pelos “guidelines” internacionais.

É importante destacar que a SBDOF sugere que os pacientes com condições neuropáticas sejam também encaminhados e avaliados por neurologistas, para descarte de patologias secundárias e ou associadas.

3) Em relação a DNTPT, até a presente data, considerando a carência de evidência científicas robustas, a TxB pode ser reservada somente para casos refratários ao tratamento farmacológico.

***** ESSA DECLARAÇÃO PODERÁ SER ATUALIZADA/MODIFICADA SEMPRE QUE HOUVER PUBLICAÇÃO DE NOVAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS SOBRE OS ASSUNTOS AQUI ABORDADOS E DISCUTIDOS. *****

REFERÊNCIAS

1. de Leeuw R. Orofacial pain: guidelines for assessment, diagnosis and management, 6th ed. The American Academy of Orofacial Pain. Chicago: Quintessence; 2018.
2. Schiffman E, Ohrbach R, Truelove E, et al. Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD) for Clinical and Research Applications: Recommendations of the International RDC/TMD Consortium Network and Orofacial Pain Special Interest Group. *Journal of oral & facial pain and headache*. 2014;28(1):6-27.
3. Peck CC, Goulet JP, Lobbezoo F, Schiffman EL, Alstergren P, Anderson GC, de Leeuw R, Jensen R, Michelotti A, Ohrbach R, Petersson A, List T. Expanding the taxonomy of the diagnostic criteria for temporomandibular disorders. *J Oral Rehabil*. 2014;41(1):2-23.
4. International Classification of Orofacial Pain, 1st edition (ICOP). *Cephalalgia*. 2020;40(2):129- 221.
5. Wieckiewicz M, Boening K, Wiland P, Shiau YY, Paradowska-Stolarz A. Reported concepts for the treatment modalities and pain management of temporomandibular disorders. *J Headache Pain*. 2015;16:106.
6. Litt MD, Porto FB. Determinants of pain treatment response and nonresponse: identification of TMD patient subgroups. *J Pain*. 2013;14(11):1502-13.
7. Awan KH, Patil S, Alamir AWH, Maddur N, Arakeri G, Carrozzo M, Brennan PA. Botulinum toxin in the management of myofascial pain associated with temporomandibular dysfunction. *J Oral Pathol Med*. 2019;48(3):192-200.
8. 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;58(5):508-519.
9. Delcanho R, Val M, Guarda Nardini L, Manfredini D. Botulinum Toxin for Treating Temporomandibular Disorders: What is the Evidence? *J Oral Facial Pain Headache*. 2022;36(1):6-20.
10. Saini RS, Ali Abdullah Almoyad M, Binduhayyim RIH, Quadri SA, Gurumurthy V, Bavabeedu SS, Kuruniyan MS, Naseef PP, Mosaddad SA, Heboyan A. The effectiveness of botulinum toxin for temporomandibular disorders: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2024;19(3):e0300157.
11. 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;226(9):667-672.
12. Machado D, Martimbianco ALC, Bussadori SK, Pacheco RL, Riera R, Santos EM. Botulinum Toxin Type A for Painful Temporomandibular Disorders: Systematic Review and Meta Analysis. *J Pain*. 2020;21(3-4):281-293.

13. Ramos-Herrada RM, Arriola-Guillén LE, Atoche-Socola KJ, Bellini-Pereira SA, Castillo AA. Effects of botulinum toxin in patients with myofascial pain related to temporomandibular joint disorders: A systematic review. *Dent Med Probl.* 2022;59(2):271-280.
14. Li K, Tan K, Yacovelli A, Bi WG. Effect of botulinum toxin type A on muscular temporomandibular disorder: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Oral Rehabil.* 2024;51(5):886-897.
15. Patel AA, Lerner MZ, Blitzer A. IncobotulinumtoxinA Injection for Temporomandibular Joint Disorder. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2017;126(4):328-333.
16. 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;12(6):395.
17. Montes-Carmona JF, Gonzalez-Perez LM, Infante-Cossio P. Treatment of Localized and Referred Masticatory Myofascial Pain with Botulinum Toxin Injection. *Toxins (Basel).* 2020;13(1):6.
18. De la Torre Canales G, Poluha RL, Alvarez Pinzón YN, Rodrigues Conti PC, Manfredini D, Sánchez-Ayala A, Rizzatti-Barbosa CM. 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;35(4):288-296.
19. De la Torre Canales G, Poluha RL, Pinzón NA, Da Silva BR, Almeida AM, Ernberg M, Manso AC, Bonjardim LR, Rizzatti-Barbosa CM. Efficacy of Botulinum Toxin Type-A I in the Improvement of Mandibular Motion and Muscle Sensibility in Myofascial Pain TMD Subjects: A Randomized Controlled Trial. *Toxins (Basel).* 2022;14(7):441.
20. Kim SR, Chang M, Kim AH, Kim ST. Effect of Botulinum Toxin on Masticatory Muscle Pain in Patients with Temporomandibular Disorders: A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Pilot Study. *Toxins (Basel).* 2023;15(10):597.
21. De la Torre Canales G, Poluha RL, Bonjardim LR, Ernberg M, Conti PCR. Botulinum toxin-A effects on pain, somatosensory and psychosocial features of patients with refractory masticatory myofascial pain: a randomized double-blind clinical trial. *Sci Rep.* 2024;14(1):4201.
22. Emara AS, Faramawey MI, Hassaan MA, Hakam MM. Botulinum toxin injection for management of temporomandibular joint clicking. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2013;42(6):759-64.
23. Altaweel AA, Elsayed SA, Baiomy AABA, Abdelsadek SE, Hyder AA. Extraoral Versus Intraoral Botulinum Toxin Type A Injection for Management of Temporomandibular Joint Disc Displacement With Reduction. *J Craniofac Surg.* 2019;30(7):2149-2153.
24. Rezazadeh F, Esnaashari N, Azad A, Emad S. The effects of botulinum toxin A injection on the lateral pterygoid muscle in patients with a painful temporomandibular joint click: a randomized clinical trial study. *BMC Oral Health.* 2022;22(1):217.
25. Cömert Kiliç S, Kiliç N, Güngörmüş M. Botulinum Toxin Versus Dextrose Prolotherapy:

- Which is More Effective for Temporomandibular Joint Subluxation? A Randomized Clinical Trial. *J Oral Maxillofac Surg.* 2023;81(4):389-395.
26. Batifol D, Huart A, Finiels PJ, Nagot N, Jammet P. Effect of intra-articular Botulinum toxin injections on temporo-mandibular joint pain. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2018;119(4):319-324.
 27. Blanco-Rueda JA, López-Valverde A, Márquez-Vera A, Méndez-Sánchez R, López-García E, López-Valverde N. Preliminary Findings of the Efficacy of Botulinum Toxin in Temporomandibular Disorders: Uncontrolled Pilot Study. *Life (Basel).* 2023;13(2):345.
 28. 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;45(11):837-844.
 29. Lobbezoo F, Soucy JP, Montplaisir JY, Lavigne GJ. Striatal D2 receptor binding in sleep bruxism: a controlled study with iodine-123- iodobenzamide and single-photon-emission computed tomography. *J Dent Res.* 1996 ;75(10):1804-10.
 30. Huang H, Song YH, Wang JJ, Guo Q, Liu WC. Excitability of the central masticatory pathways in patients with sleep bruxism. *Neurosci Lett.* 2014;558:82-6.
 31. Kato T, Rompré P, Montplaisir JY, Sessle BJ, Lavigne GJ. Sleep bruxism: an oromotor activity secondary to micro-arousal. *J Dent Res.* 2001;80(10):1940-4.
 32. Cioffi I, Landino D, Donnarumma V, Castroflorio T, Lobbezoo F, Michelotti A. Frequency of daytime tooth clenching episodes in individuals affected by masticatory muscle pain and pain free controls during standardized ability tasks. *Clin Oral Investig.* 2017;21(4):1139-1148.
 33. Chrcanovic BR, Kisch J, Albrektsson T, Wennerberg A. Bruxism and dental implant failures: a multilevel mixed effects parametric survival analysis approach. *J Oral Rehabil.* 2016;43(11):813-823.
 34. 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.
 35. Ondo WG, Simmons JH, Shahid MH, Hashem V, Hunter C, Jankovic J. Onabotulinum toxin A injections for sleep bruxism: A double-blind, placebo-controlled study. *Neurology.* 2018;90(7):e559-e564.
 36. 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 (Basel).* 2020;12(3):168.
 37. Ågren M, Sahin C, Pettersson M. The effect of botulinum toxin injections on bruxism: A systematic review. *J Oral Rehabil.* 2020;47(3):395-402.
 38. Hyung-Uk P, Kwon JS, Ahn H-J. The influence of Botulinum. Toxin Type A on masticatory efficiency. *Journal of Oral Medicine and Pain.* 2013; 38 (1): 53-66.
 39. Hosgor H, Altindis S, Sen E. Comparison of the efficacy of occlusal splint and botulinum toxin therapies in patients with temporomandibular disorders with sleep bruxism. *J Orofac Orthop.* 2024;85(Suppl 1):102-108.

40. Turner JA, Mancl L, Aaron LA. Short- and long-term efficacy of brief cognitive-behavioral therapy for patients with chronic temporomandibular disorder pain: a randomized, controlled trial. *Pain*. 2006;121(3):181-194.
41. Park YW, Kim SG, Jo YY. S100 and p65 expression are increased in the masseter muscle after botulinum toxin-A injection. *Maxillofac Plast Reconstr Surg*. 2016;38(1):33.
42. Owen M, Gray B, Hack N, Perez L, Allard RJ, Hawkins JM. Impact of botulinum toxin injection into the masticatory muscles on mandibular bone: A systematic review. *J Oral Rehabil*. 2022;49(6):644-653.
43. Koo HJ, Hu H, Kim W, Kim JS, Kim HJ, Yi KH. Do repetitive botulinum neurotoxin injections induce muscle fibrosis? Sonographic observation of the masseter muscle. *J Cosmet Dermatol*. 2024;23(2):434-440.
44. Moussa MS, Bachour D, Komarova SV. Adverse effect of botulinum toxin-A injections on mandibular bone: A systematic review and meta-analysis. *J Oral Rehabil*. 2024;51(2):404-415.
45. Fortuna R, Vaz MA, Youssef AR, Longino D, Herzog W. Changes in contractile properties of muscles receiving repeat injections of botulinum toxin (Botox). *J Biomech*. 2011;44(1):39-44.
46. Mathevon L, Michel F, Decavel P, Fernandez B, Parratte B, Calmels P. Muscle structure and stiffness assessment after botulinum toxin type A injection. A systematic review. *Ann Phys Rehabil Med*. 2015;58(6):343-50.
47. Tilki HE. Some reasons for frowning upon the effects of botulinum toxin injections in facial muscles. *Clin Neurophysiol Pract*. 2023;8:174-176.
48. 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;41(8):555-63.
49. Kün-Darbois JD, Libouban H, Chappard D. Botulinum toxin in masticatory muscles of the adult rat induces bone loss at the condyle and alveolar regions of the mandible associated with a bone proliferation at a muscle enthesis. *Bone*. 2015;77:75-82.
50. Hong SW, Kang JH. Decreased mandibular cortical bone quality after botulinum toxin injections in masticatory muscles in female adults. *Sci Rep*. 2020;10(1):3623.
51. Moussa MS, Bachour D, Komarova SV. Adverse effect of botulinum toxin-A injections on mandibular bone: A systematic review and meta-analysis. *J Oral Rehabil*. 2024;51(2):404-415.
52. Matak I, Bölcskei K, Bach-Rojecky L, Helyes Z. Mechanisms of Botulinum Toxin Type A Action on Pain. *Toxins (Basel)*. 2019;11(8):459.
53. Spagna A, Attal N. Botulinum toxin A and neuropathic pain: An update. *Toxicon*. 2023;232:107208.
54. Wei J, Zhu X, Yang G, Shen J, Xie P, Zuo X, Xia L, Han Q, Zhao Y. The efficacy and safety of botulinum toxin type A in treatment of trigeminal neuralgia and peripheral neuropathic pain: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Brain Behav*. 2019;9(10):e01409.

55. Val M, Delcanho R, Ferrari M, Guarda Nardini L, Manfredini D. Is Botulinum Toxin Effective in Treating Orofacial Neuropathic Pain Disorders? A Systematic Review. *Toxins (Basel)*. 2023;15(9):541.
56. Safarpour Y, Jabbari B. Botulinum toxin treatment of pain syndromes -an evidence based review. *Toxicon*. 2018;147:120-128.
57. Muñoz Lora VRM, Del Bel Cury AA, Jabbari B, Lacković Z. Botulinum Toxin Type A in Dental Medicine. *J Dent Res*. 2019;98(13):1450-1457.
58. Tereshko Y, Valente M, Belgrado E, Dalla Torre C, Dal Bello S, Merlino G, Gigli GL, Lettieri C. The Therapeutic Effect of Botulinum Toxin Type A on Trigeminal Neuralgia: Are There Any Differences between Type 1 versus Type 2 Trigeminal Neuralgia? *Toxins (Basel)*. 2023;15(11):654.
59. Morra ME, Elgebaly A, Elmaraezy A, Khalil AM, Altibi AM, Vu TL, Mostafa MR, Huy NT, Hirayama K. Therapeutic efficacy and safety of Botulinum Toxin A Therapy in Trigeminal Neuralgia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Headache Pain*. 2016;17(1):63.
60. Shehata HS, El-Tamawy MS, Shalaby NM, Ramzy G. Botulinum toxin type A: could it be an effective treatment option in intractable trigeminal neuralgia? *J Headache Pain*. 2013; 14:92-98.
61. Zhang H, Lian Y, Ma Y, Chen Y, He C, Xie N, et al. Two doses of botulinum toxin type A for the treatment of trigeminal neuralgia: observation of therapeutic effect from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Headache Pain*. 2014; 15:65-69.
62. Zhang H, Lian Y, Xie N, Chen C, Zheng Y. Single-dose botulinum toxin type a compared with repeated-dose for treatment of trigeminal neuralgia: a pilot study. *J Headache Pain*. 2017;18(1):81.
63. De la Torre Canales G, Poluha RL, Ferreira DM, Stuginski-Barbosa J, Conti PCR. Botulinum toxin-A injections as therapy for chronic painful post-traumatic trigeminal neuropathy: case report. *Braz. Dente*. 2020; 1:1-5.
64. Capon C, Crevant A, Pointin A, Sulukdjian A, Moreau N. Botulinum toxin A for management of refractory concurrent buccal and inferior alveolar nerve post-traumatic neuropathies: a case report. *J Int Med Res*. 2022;50(9):3000605211047704.
65. Ranoux D, Attal N, Morain F, Bouhassira D. Botulinum toxin type A induces direct analgesic effects in chronic neuropathic pain. *Ann Neurol* 2008; 64:274-283.
66. Attal N, De Andrade DC, Adam F et al. Safety and efficacy of repeated injections of botulinum toxin A in peripheral neuropathic pain (BOTNEP): a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *The Lancet Neurology*. 2016;15:555-565.