



MARIA CAROLINA BASSUL SACCHI

**USO DA TOXINA BOTULINICA NAS DORES MIOFASCIAIS**

SETE LAGOAS

2021

MARIA CAROLINA BASSUL SACCHI

Artigo Científico apresentado ao curso de especialização da Faculdade Sete Lagoas como exigência parcial à obtenção do título de Especialista em Harmonização Orofacial.

Orientador: Prof. Dr. Elifas Levy Nunes

Área de concentração: Harmonização Orofacial -  
Odontologia

Sete Lagoas, de 2021.

## USO DA TOXINA BOTULINICA NAS DORES MIOFASCIAIS

Maria Carolina Bassul Sacchi.

Prof. Orientador Elifas Levy Nunes.

### Resumo

A dor miofascial (DM) geralmente está associada a um grupo de condições patológicas que afetam os músculos mastigatórios, ATM e suas estruturas associadas. Caracteriza-se pela presença de pontos gatilho e por mialgia, com dor além da região de palpação, mas que pode aparecer dentro dos limites do músculo ou manifestar-se como dor referida numa outra região orofacial. A toxina botulínica é uma neurotoxina com ação neuro paralisante, utilizada a nível da cabeça e pescoço em situações de desordens temporomandibulares(DTM), distonias, espasmo hemifaciais, bruxismo, sialorreia, dor de cabeça e também, em tratamentos cosméticos<sup>11</sup>. O objetivo deste artigo de revisão foi verificar a eficácia da toxina botulínica tipo A (TxB-A) no tratamento das dores miofasciais comparado aos tratamentos conservadores, objetivando a diminuição da intensidade do bruxismo e da dor em indivíduos com DTM, assim como identificar os parâmetros ideais para o local, número de aplicações, dosagens e tempo de duração. A revisão da literatura demonstrou que o local, a dosagem e a frequência correta da injeção de TxB-A em alguns músculos mastigatórios são importantes para obtenção de um tratamento mais bem-sucedido. É necessário que mais estudos clínicos randomizados, duplo cegos, multicêntricos e padronizados sejam realizados.

Palavras – chave: toxina botulínica tipo A, dor miofascial, bruxismo, DTM.

### Abstract

Myofascial pain (DM) is usually associated with a group of pathological conditions that affect masticatory muscles, TMJ and their associated structures. It is characterized by the presence of trigger points and myalgia, with pain beyond the region of palpation, but which may appear within the limits of the muscle or manifest as pain referred to another orofacial region. Botulinum toxin is a neurotoxin with neuroparalyzing action, used in the head and neck in situations of temporomandibular disorders (TMD), dystonias, hemifacial spasms, bruxism, sialorrhea, headache and also in cosmetic treatments<sup>11</sup>. The aim of this review article was to verify the effectiveness of botulinum toxin type A (TxB-A) in the treatment of myofascial pain compared to conservative treatments, aiming to decrease the intensity of bruxism and pain in individuals with TMD, as well as to identify the parameters ideal for location, number of applications, dosages and duration. The literature review demonstrated that the correct location, dosage and frequency of injection of TxB-A in some masticatory muscles are important for obtaining a more successful treatment. It is necessary that more randomized, double-blind, multicenter and standardized clinical studies be carried out.

Keywords: botulinum toxin type A, miofascial pain, bruxism, TMD.

## **Introdução**

O cirurgião-dentista apresenta importante função no diagnóstico e no tratamento das dores miofasciais (DM). Este apresenta-se como um dos fatores etiológicos mais importantes no diagnóstico de DTM, revelando ser de maior prevalência no sexo feminino. Esta disfunção é considerada como a maior causa (54.6%) de dor crônica na região da cabeça e pescoço, sendo o bruxismo a queixa principal mais frequente na prática clínica<sup>5</sup>. Em geral é indicado o tratamento multidisciplinar para o manejo dos casos: aparelhos intraorais, tratamento comportamental e o tratamento farmacológico<sup>5,9,22</sup>. O objetivo deste artigo foi fazer uma revisão de literatura dos

trabalhos que mais se enquadram nos critérios rígidos de seleção, a fim de descrever a efetividade da TxB-A em tratamentos das DM e conscientizar um amplo público de profissionais sobre seus benefícios e otimizar o manejo clínico destes pacientes<sup>5,22,26</sup>.

## **Material e Método**

Para a realização desta pesquisa bibliográfica foi feita uma busca textual, a partir do levantamento de artigos científicos nas bases de dados: PubMed, Scielo e Google Acadêmico, teses e dissertações devidamente indexados, em bibliotecas de universidades reconhecidas, bem como artigos integrais redigidos em língua portuguesa e inglesa, dentre eles: revisões de literatura, ensaios clínicos randomizados, casos clínicos e séries de casos. Após criteriosa análise foram selecionados artigos pertinentes ao tema apresentados nos últimos 10 anos.

## **Revisão de Literatura**

Um estudo randomizado e controle placebo investigou os efeitos da TxB-A em pacientes com DTM muscular persistente, os quais não tiveram alívio da dor após tratamento conservador. Foram feitas aplicações em três pontos bilaterais do masseter, houve redução significativa da dor em 1 mês após a injeção, mas concluiu-se que esta redução foi independente dos seus efeitos de relaxamento muscular e sim ao seu efeito antinociceptivo na propagação da dor crônica, não indicando um efeito clínico relevante da TxB-A para esse tipo de tratamento<sup>7</sup>. Mais um estudo foi realizado com aplicação de TxB-A em músculo masseter bilateralmente para tratamento de DTM e foram avaliadas forças oclusais máximas e a sua distribuição. Houve um acompanhamento de até 6 meses e constatou-se melhora dos casos<sup>17</sup>. Para controle do bruxismo do sono (BS), um estudo randomizado e controle com placebo, avaliou através de polissonografia o efeito

das injeções de TxB-A bilaterais em masseter sobre a constituição do BS e intensidade da força muscular do masseter. Houve redução desta força mas não na gênese do BS<sup>14</sup>. Uma revisão literária selecionou quatro trabalhos que preencheram seus requisitos e demonstraram que as injeções de TxB-A podem reduzir a frequência de eventos de bruxismo, diminuindo os níveis de dor, mas comparando com as placas oclusais, os resultados foram iguais<sup>1</sup>. Outro estudo feito com injeções bilaterais de TxB-A no masseter, avaliou a distribuição da força e padrão de mastigação na hipótese de testar a diferença entre o equilíbrio direito e esquerdo desta força oclusal. Não houve diferença significativa da força entre as oclusões anteriores e posteriores, mas a força oclusal direita e esquerda tornaram-se mais equilibrada com o efeito crescente da TxB-A<sup>24</sup>. Comparando os efeitos da toxina e manipulação facial do músculo masseter e temporal para tratamento em pacientes que tinham o diagnóstico de dor miofascial, após 3 meses, em ambos os casos houve melhora para o sintoma da dor. A toxina foi superior em relação à amplitude de movimento da mandíbula e a manipulação facial ligeiramente superior na redução da dor subjetiva<sup>9</sup>. Outro estudo fez a comparação de injeção de TxB-A bilateralmente no masseter com a mesma injeção bilateralmente em masseter e temporal. Um mês após, praticamente metade dos pacientes relataram redução do ranger dos dentes e quase todos relataram redução da rigidez matinal do músculo masseter e de ambos os músculos para aqueles que receberam injeções no temporal e masseter. Mostrando a eficiência da TxB-A para controle do BS<sup>2</sup>. Mais um estudo foi realizado com aplicações de TxB-A em masseter e temporal em pacientes com bruxismo no tratamento de dor miofascial e avaliação da força oclusal dos músculos mastigatórios. Foram feitas comparações com placebo e após 6 meses da aplicação houve melhorias em parâmetros como dor em repouso, dor durante a mastigação e distribuição da força oclusal em todos os pacientes que receberam injeção de toxina<sup>18</sup>. Diante das indicações e eficácia das injeções de TxB-A no músculo temporal, um trabalho mostrou a importância de compreendermos a morfologia deste músculo, a fim de fornecer uma orientação anatômica sobre como distinguir o músculo temporal e o tendão temporal, observando a superfície da face do paciente. Concluiu-se que para termos um

maior efeito clínico com a concentração mínima de TxB-A, deve ser feita a injeção na região de pelo menos 45mm verticalmente acima do arco zigomático no músculo temporal<sup>16</sup>. Um outro estudo examinou a eficácia da TxB-A na redução da dor musculoesquelética crônica. Os estudos foram considerados elegíveis para inclusão se fossem ensaios clínicos randomizados. Na meta-análise, a TxB-A teve um efeito analgésico pequeno a moderado, evidenciando que a TxB-A carece de fortes efeitos analgésicos em pacientes com síndrome de dor miofascial. Uma resposta geral dependente da dose e aplicação em temporal também foi observada. Uma análise prospectiva de resultados foi realizada após a injeção de 50U de toxina botulínica em até 3 pontos de cada lado, podendo ser nos músculos masseter, temporal e pterigoideo, para controlar a dor miofascial mastigatória que não resolveram após as medidas conservadoras e que os pacientes não aceitaram tomar doses baixas de relaxante muscular. Foram avaliados dor no lado afetado e medida em milímetros na abertura da boca antes do início do tratamento com BTX-A, após 6 semanas da injeção, a abertura bucal aumentou em média 0,9mm depois do tratamento. A dor dos pacientes foi diminuída significativamente em 57% dos casos em média e a duração da BTX-A foi de 3 a 5 meses. Os resultados mostraram melhora na dor em 91% dos pacientes não placebo. Concluíram que a TxB-A constitui um método inovador e eficiente para a dor crônica facial associada à hiperatividade muscular em pacientes que não respondem aos métodos de tratamento convencionais<sup>11</sup>. Já uma revisão de literatura selecionou quatro estudos que estivessem dentro dos seus critérios rígidos de seleção dentre os sessenta e oito identificados e mais uma vez provou que as injeções de TxB-A podem reduzir a frequência dos episódios de bruxismo, diminuir os níveis da dor e a força oclusal máxima gerada por esta patologia. Evidenciou-se que o uso da toxina oferece eficácia superior comparada com métodos tradicionais para o tratamento do bruxismo, principalmente nos casos graves da doença<sup>19</sup>. Uma revisão de literatura que buscou estudos usando avaliações subjetivas para dor e rigidez mandibular, mostraram resultados positivos para o tratamento com TxB-A. Não houve demonstração de redução dos episódios de bruxismo, mas sim diminuição das contrações musculares. Para este estudo, foram selecionados 5 artigos das 904 citações sobre o tema, sob uma criteriosa seleção e evidenciou que a associação

de tratamentos conservadores como placas oclusais, mostrou-se eficaz na redução da dor. No entanto, mais estudos seriam ainda necessários<sup>20</sup>. Para o tratamento do bruxismo primário (crônico e persistente) em adultos, foi feita uma revisão literária que objetivou analisar os resultados clínicos com o uso da TxB-A. Somente foram selecionados trabalhos que estivessem dentro de seus critérios rígidos e todos eles apoiaram a eficácia da toxina, porém concluíram que são necessários mais ensaios clínicos randomizados para estabelecer um protocolo de uso desta como alternativa às terapias tradicionais no manejo deste bruxismo<sup>21</sup>.

## Resultados

A aplicação da TxB-A em músculos relacionados a DTM objetiva a redução temporária da atividade muscular local, por inibir a liberação do neurotransmissor acetilcolina na junção neuromuscular, gerando alívio e conforto ao paciente e também, por interferir na ação de neuropeptídeos responsáveis por provocar a dor crônica nos pacientes com disfunção temporomandibular<sup>4,10,13,26</sup>. Fica evidente a necessidade de mais pesquisas, assim como a sua padronização, tanto para elucidar a respeito do diagnóstico e tratamento da DTM<sup>22</sup>, como para avaliar a eficácia e segurança do tratamento com a TxB-A a longo prazo<sup>25,26</sup>. O uso da toxina pode trazer vários benefícios, desde que empregada de maneira correta, especialmente, se o principal agente desencadeador da DTM for o excesso de trabalho muscular<sup>26</sup>. A aplicação da toxina botulínica vem se tornando um eficaz tratamento na disfunção temporomandibular relacionada ao bruxismo. Porém, não pode ser o único tratamento para esta doença<sup>22</sup>. Com isso, deve ser utilizada como uma forma complementar e multidisciplinar. De acordo com os autores, a injeção de BTX-A não garante a resolução completa da dor miofascial, mas, geralmente, tem algum efeito benéfico na melhoria dos sintomas, e deve ser considerado um tratamento alternativo se métodos conservadores falharem<sup>11,22</sup>. O protocolo selecionado para injeções e técnicas de aplicação de injeção às vezes é considerado uma causa importante da falta de eficácia do TxB-A. Em relação à duração da toxina botulínica,



poucos autores citaram o tempo, podendo variar dentro dos citados entre 3 a 5 meses<sup>16</sup>.

## **Discussão**

A análise dos estudos encontrados na literatura foi feita tendo em especial atenção à aplicação da TxB-A como técnica de tratamento da DM orofacial, bem como à sua comparação com outras técnicas de tratamento. O termo DTM é utilizado para reunir um grupo de doenças que acometem os músculos mastigatórios, ATM e estruturas adjacentes<sup>11,25</sup>. Os pacientes com DTM apresentam como principal sintoma a dor miofascial provocada por hiperatividade muscular e a principal causa é o bruxismo<sup>12</sup>. Aplicações intramusculares de TxB-A provoca um bloqueio neuroquímico que inibe a liberação de acetilcolina nos terminais nervosos motores, levando a uma diminuição da contração muscular<sup>13</sup>. O entendimento que o bruxismo é controlado e regulado a nível central é consenso entre as pesquisas. No entanto o mecanismo de alívio da dor não está associada somente a normalização da hiperatividade muscular, pois ocorre também a antinocicepção que combinam os efeitos intracelulares na liberação de neurotransmissores e os mecanismos de indução e propagação da dor crônica<sup>4,13</sup>. Apesar dos diferentes achados experimentais, até o momento não podemos excluir a hipótese que as alterações notadas no SNC sejam resultado indireto das ações induzidas pela ação periférica da TxB-A. Em geral, os autores reconhecem as limitações nos seus estudos, principalmente as populações reduzidas, a não randomização, a não utilização de grupo controle e a não realização de estudos duplamente cegos, sugerindo que os estudos futuros evitem estas limitações. Autores sugerem, também, critérios de diagnóstico de DM mais universais<sup>22</sup>. A globalidade dos estudos supra mencionados, permite verificar que não existe uma verdadeira consistência na escolha das doses, nem na escolha dos músculos a tratar. Foram encontrados estudos que avaliaram a utilização de TxB-A versus tratamentos conservadores e estes, devido à simplicidade e o baixo custo, contribuem para que sejam de mais fácil acesso aos pacientes e, deste modo, mais utilizadas. Porém a TxB-A mostrou-se superior por diminuir a intensidade da força

muscular por um longo período no bruxismo. Um estudo chegou à conclusão que o uso clínico da TxB-A não foi relevante no tratamento da dor miofascial persistente, contudo, reconhecem que o tratamento apenas dos masseteres e um número pequeno de pacientes pode ter limitado os resultados obtidos<sup>6</sup>. Outros estudos compararam a aplicação em diferentes músculos mastigatórios e provaram que as aplicações em masséter e temporal diminuem as forças oclusais durante o bruxismo, melhorando assim os sintomas da DM<sup>2,8,16</sup>. A aplicação também em pterigoideo, melhora a amplitude de abertura da boca e sintomas de dor local<sup>11</sup>. O músculo masseter e temporal são músculos sinérgicos e ativados durante o ranger e cerrar dos dentes, no entanto não havia nenhum estudo avaliando a diferença entre as escolhas ou a combinação desses músculos para injeção de toxina botulínica para controle da atividade motora da mandíbula durante o sono. Mas um estudo indicou uma leve melhora em relação aos eventos de bruxismo e declínio dos sintomas, na força mastigatória e na rigidez muscular matinal mandibular quando as injeções foram feitas em ambos os músculos<sup>2</sup>. A nível de músculos, são geralmente usadas doses de 10 a 25U por cada temporal, 25 a 50U por cada masseter e 7.5 a 10U por cada pterigoideo lateral<sup>27</sup>. A repetição da aplicação da dose deverá ocorrer num intervalo igual ou superior a três meses a fim de prevenir o desenvolvimento de anticorpos<sup>13</sup>. Alguns efeitos colaterais são raros e mesmo assim, são transitórios, não acarretando maiores problemas aos pacientes. Alguns estudos, levantaram hipóteses de que a hipofunção mastigatória afeta a estrutura óssea mandibular e na cabeça do côndilo do lado onde foi injetada a TxB-A. Estes estudos foram feitos em ratos e coelhos. Em conclusão, embora o desempenho da mastigação tenha sido minimamente prejudicado pela paralisia da TxB-A do masseter, a subcarga resultante foi suficiente para causar perda óssea notável e persistente, particularmente na articulação temporomandibular<sup>3,15</sup>. Os efeitos osteopênicos podem ser duradouros em animais, mas ainda precisam ser estudados em humanos<sup>23</sup>. Assim o primeiro estudo em humanos a examinar as consequências ósseas nas injeções de TxB-A nos músculos mastigatórios, utilizaram tomografia computadorizada de côndilos bilaterais para análise e observaram diminuição da densidade óssea em todos os participantes expostos. Concluíram que esses

achados precisam ser replicados em uma amostra maior e por um período de tempo mais longo<sup>23</sup>.

## **Conclusões**

A grande maioria dos estudos recolhidos e analisados para a elaboração deste trabalho mostra que a TxB-A revelou resultados positivos no controle da DM, apresentando resultados semelhantes e muitas vezes melhores a terapias conservadoras. No entanto, a inconsistência nas doses de TxB-A utilizadas, nos músculos tratados e até nos critérios de diagnóstico de DM, tornam os resultados algo discrepantes e revelam-se limitações para a elaborar conclusões definitivas em relação à eficácia desta toxina. A DM é de difícil tratamento, uma vez que, tanto os padrões de dor (entorpecido, formigueiro, agudo ou latejante) como a duração (intermitente ou persistente), variam de paciente para paciente<sup>22</sup>. Assim sendo, tendo em conta os estudos analisados durante a realização deste trabalho, é possível considerar a TxB-A como uma opção no controle da DM, mas o seu custo-benefício ainda não está estabelecido. Como tal, é imperativo que mais estudos, randomizados, duplamente cegos e controlados, com grupos de estudo maiores e com maior homogeneidade de gênero, sejam realizados, de modo a confirmar a eficácia da TxB-A a curto prazo e, especialmente, a longo prazo. Além disso, deve ser realizada uma padronização na seleção de doses e locais de infiltração nos músculos a tratar, bem como serem avaliadas as consequências da realização de múltiplas aplicações a longo prazo. A tendência da odontologia está cada vez mais focada em tratamentos minimamente invasivos, que oferece uma recuperação rápida, sutil e com resultados satisfatórios. Os estudos demonstraram a eficácia do uso da TxB-A para dores miofasciais com a diminuição da força de contração muscular em masseter e temporal. A decisão terapêutica deve ser tomada entre o profissional e o paciente diante de uma boa anamnese. O tratamento inicial com TxB-A às vezes não produz uma resposta adequada, mas as injeções subsequentes podem dar o efeito clínico desejado. São selecionadas as áreas

musculares com maior volume à palpação e as de maior hiperatividade em repouso, não necessariamente correspondendo às áreas de ponto de gatilho miofascial. As aplicações podem ser extra-orais ou intra-orais. É recomendado usar a quantidade mínima necessária para obter o efeito desejado, minimizando os efeitos adversos. As principais estruturas de aplicação são os músculos da mastigação, dentre os quais, os mais comumente infiltrados são o músculo masseter (porções superficial e profunda) e o músculo temporal (porções anterior, média e posterior) com as respectivas dosagens de 30-50 e 40- 60 UI. Não é indicado ultrapassar a dosagem máxima total de 200 UI para os músculos da mastigação em conjunto.

### **Referências Bibliográficas**

1. Long H, Liao Z, Wang Y, Liao L, Lai W. Efficacy of botulinum toxins on bruxism: an evidence-based review. *Int Dent J.* 2012; 62(1):1–5.
2. 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):291–298.
3. Rafferty KL, Liu ZJ, Ye W, Navarrete AL, Nguyen TT, Salamati A et al. Botulinum toxin in masticatory muscles: short and long-term effects on muscle, bone, and craniofacial function in adult rabbits. *Bone.* 2012; 50:651–662.
4. Rocha APC, Kraychete DC, Lemonica L, et al. Dor: aspectos atuais da sensibilização periférica e central. *Rev Bras Anestesiol.* 2007;57(1):94-105.
5. Friction, J. *Myofascial Pain, Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America.* Elsevier Inc. 2016; 28(3), pp. 289–311.
6. 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;152:1988–1996.
7. Aoki KR, Francis J. Updates on the antinociceptive mechanism hypothesis of botulinum toxin A. *Park Relat Disord.* 2011;17(SUPPL. 1):S28-33.

8. Zhang T, Adatia A, Zarin W, Moitri M, Vijenthira A, Chu R et al. The efficacy of botulinum toxin type A in managing chronic musculoskeletal pain: a systematic review and meta analysis. *Inflammopharmacology*. 2011;19:21-34.
9. Guarda-Nardini L, Stecco A, Stecco C, Masiero S, Manfredini D. Myofascial pain of the jaw muscles: comparison of short-term effectiveness of botulinum toxin injections and fascial manipulation technique. *Cranio*. 2012;30(2):95- 102.
10. Eduardo Machado<sup>1</sup> , Livia Zuchetto dos Santos<sup>2</sup> , Lilian Gonçalves Custódio<sup>3</sup> , Paulo Afonso Cunali. Botulinum toxin for treating muscular temporomandibular disorders: A systematic review. 2012.
11. Sidebottom AJ, Patel AA, Amin J. Botulinum injection for the management of myofascial pain in the masticatory muscles. A prospective outcome study. *British J Oral Maxillofac Surg*. 2013; 3(51):199-205.
12. Lobezzo et al. Bruxism defined and graded: an international consensus. *J Oral Rehabil*. 2013; 40(1):2-4.
13. Tighe AP, Schiavo G. Botulinum neurotoxins: mechanism of action. *Toxicon*. 2013; 67:87-93.
14. Young Joo Shim<sup>1</sup>, Hee Jin Lee<sup>2</sup>, Keun Jeong Park<sup>2</sup>, Hyung Tack Kim<sup>3</sup>, Il Hee Hong<sup>4</sup>, Seong Taek Kim: Botulinum Toxin Therapy for Managing Sleep Bruxism: A Randomized and Placebo-Controlled Trial. 2020.
15. Tsai CY, Shyr YM, Chiu WC, Lee CM. Bone changes in the mandible following botulinum neurotoxin injections. *Eur J Orthod*. 2011;33:132–138.
16. Won-Kang Lee<sup>1</sup> • Jung-Hee Bae<sup>2</sup> • Kyung-Seok Hu<sup>2</sup> • Takafumi Kato<sup>3</sup> • Seong-Taek Kim<sup>1,2</sup>. Anatomical recommendations for safe botulinum toxin injection into temporalis muscle: a simplified reproducible approach. Received: 26 February 2016 / Accepted: 29 August 2016.
17. Zhang, Qi Liu, De-rong Zou, Lv-feng Yu: Occlusal force characteristics of masseteric muscles after intramuscular injection of botulinum toxin A(BTX – A) for treatment of temporomandibular disorder. University Affiliated Sixth People's Hospital, China Accepted 11 April 2016.
18. Jadhao VA, Lokhande N, Habbu SG, Sewane S, Dongare S, Goyal N. Indian. Efficacy of botulinum toxin in treating myofascial pain and occlusal force

- characteristics of masticatory muscles in bruxism. *J Dent Res.* 2017 Sep-Oct;28(5):493-497. doi: 10.4103/ijdr.IJDR\_125\_17.
19. Fernández-Núñez T, Amghar-Maach S. Efficacy of botulinum toxin in the treatment of bruxism: Systematic review. *Gay-Escoda C. Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2019 Jul 1;24(4):e416-e424. doi: 10.4317/medoral.22923.
  20. Canales G de la Torre, Câmara-Souza MB, do Amaral CF, Garcia RC, Manfredini. Is there enough evidence to use botulinum toxin injections for bruxism management? A systematic literature review. *D. Clin Oral Investig.* 2017 Apr;21(3):727-734. doi: 10.1007/s00784-017-2092-4. Epub 2017 Mar 2.
  21. Sendra LA, Montez C, Vianna KC, Barboza EP: Clinical outcomes of botulinum toxin type A injections in the management of primary bruxism in adults: A systematic review. *J Prosthet Dent.* 2020 Jul 19:S0022-3913(20)30359-0. doi: 10.1016/j.prosdent.2020.06.002.
  22. Kim, S. Y. et al. Treatment of non-odontogenic orofacial pain using botulinum toxin-A: a retrospective case series study, *Maxillofacial Plastic and Reconstructive Surgery.* 2018; 40(1), p. 21-25.
  23. K. G. Raphael, et al. Osteopenic consequences of botulinum toxin injections in the masticatory muscles: a pilot study. *J Oral Rehabil.* 2014; 41(8):555-63.
  24. Ji Hee Song, Eunae S. Cho, Seong Taek Kim, and Hyung Joon Ahn. Change of Distribution and Timing of Bite Force after Botulinum Toxin Type A Injection Evaluated by a Computerized Occlusion Analysis System Department of Orofacial Pain and Oral Medicine, College of Dentistry, Yonsei University, Seoul, Korea. 2014.
  25. Branco RS, Branco CS, Tesch, RS, Rapoport A. Frequência de relatos de parafunções nos subgrupos diagnósticos de DTM de acordo com os critérios diagnósticos para pesquisa em disfunções temporomandibulares (RDC/TMD). *Rev Dental Press Ortodon Ortop Facial.* 2008; 13(2):61-9
  26. Sposito, M. M. DE M. Artigo de revisão: Toxina Botulínica do Tipo A : mecanismo de ação. *Acta Fisiatr.* 2009; v. 16, n. 1, p. 25--37.
  27. Mor, N., Tang, C. and Blitzler, A. Temporomandibular Myofacial Pain Treated with Botulinum Toxin Injection, *Toxins.* 2015; 7(8), pp. 2791–2800.