

Eficácia do tratamento com toxina botulínica na odontologia: revisão integrativa da literatura

Efficacy of treatment with botulinum toxin in dentistry: integrative literature review

Eficacia del tratamiento con toxina botulínica en odontología: revisión integrativa de la literatura

Fernanda Moreira de Campos Machado¹, Priscilla Aparecida Pereira², Mariana Armbrust Virginelli³, Vanda Beatriz Teixeira Coelho Domingos⁴.

RESUMO

Objetivo: a presente revisão integrativa da literatura teve como objetivo principal discutir os principais achados da utilização da toxina botulínica (TBA) no tratamento da dor e outras condições na odontologia, bem como discutir as competências do Cirurgião-Dentista na utilização da TBA. **Revisão Bibliográfica:** visto que, o uso da TBA é viável para a prática odontológica e pode ser empregada de forma segura. As principais indicações para a utilização da TBA estão relacionadas a queixas estéticas e funcionais, as quais, podemos citar: dores do tipo tensional, dor miofascial, dores de cabeça, enxaquecas com ou sem aura, cefaléia crônica, hipertrofia do masseter e/ou temporal, disfunções temporomandibulares, bruxismo e outros hábitos parafuncionais, correção das assimetrias e sorriso gengival. Sua principal vantagem está relacionada à facilidade de aplicação, de forma conservadora e eficaz. O seu emprego tem alcançado bons resultados na diminuição da dor e conseqüentemente na melhora da qualidade de vida desses indivíduos. Sua principal desvantagem é não ser uma opção permanente, sendo necessárias reaplicações que ao longo do tempo poderá diminuir os efeitos terapêuticos da substância. **Conclusão:** a TBA tem sido utilizada para vários fins terapêuticos de condições associadas a dor, bem como utilizada para fins cosméticos/estéticos. Podendo dessa forma, ser considerada como uma ferramenta útil ao arsenal do Cirurgião-Dentista. Ainda assim, é necessário que novos estudos sejam realizados para uma melhorar a compreensão de sua utilização, assim como, estabelecer protocolos apropriados de sua aplicação.

Palavras-chave: dor, odontologia, toxinas botulínicas, assimetria facial.

¹ Aluna de Especialização em Harmonização Orofacial-ProClinic/FACSETE, São Paulo – SP. *e-mail: dra.fernandamachado@gmail.com

² Professora e Coordenadora de Especialização em Harmonização Orofacial-ProClinic/FACSETE

³ Professora de Especialização em Harmonização Orofacial-ProClinic/FACSETE

⁴ Professora de Especialização em Harmonização Orofacial-ProClinic/FACSETE

ABSTRACT

Objective: This integrative literature review aimed to discuss the main findings of the use of botulinum toxin (TBA) in the treatment of pain and other conditions in dentistry, as well as to discuss the skills of the Dental Surgeon in the use of TBA. **Bibliographic Review:** since the use of TBA is viable for dental practice and can be used safely. The main indications for the use of TBA are related to aesthetic and functional complaints, which we can mention: tension-type pain, myofascial pain, headaches, migraines with or without aura, chronic headache, masseter and/or temporal hypertrophy, temporomandibular disorders, bruxism and other parafunctional habits, asymmetry correction and gummy smile. Its main advantage is related to the ease of application, in a conservative and effective way. Its use has achieved good results in reducing pain and consequently improving the quality of life of these individuals. Its main disadvantage is that it is not a permanent option, requiring reapplications that over time may reduce the therapeutic effects of the substance. **Conclusion:** TBA has been used for various therapeutic purposes of conditions associated with pain, as well as used for cosmetic/aesthetic purposes. In this way, it can be considered as a useful tool in the dental surgeon's arsenal. Even so, it is necessary that new studies are carried out to improve the understanding of its use, as well as to establish appropriate protocols for its application.

Key words: pain, dentistry, botulinum toxins, facial asymmetry.

RESUMEN

Objetivo: Esta revisión integrativa de la literatura tuvo como objetivo discutir los principales hallazgos del uso de la toxina botulínica (TBA) en el tratamiento del dolor y otras condiciones en odontología, así como discutir las habilidades del Cirujano Dentista en el uso de la TBA. **Revisión bibliográfica:** ya que el uso de TBA es viable para la práctica odontológica y se puede utilizar con seguridad. Las principales indicaciones para el uso de TBA están relacionadas con molestias estéticas y funcionales, entre las que podemos mencionar: dolor de tipo tensional, dolor miofascial, cefaleas, migrañas con o sin aura, cefalea crónica, hipertrofia del masetero y/o temporal, trastornos temporomandibulares, bruxismo y otros hábitos parafuncionales, corrección de asimetrías y sonrisa gingival. Su principal ventaja está relacionada con la facilidad de aplicación, de forma conservadora y eficaz. Su uso ha logrado buenos resultados en la reducción del dolor y consecuentemente mejorando la calidad de vida de estos individuos. Su principal desventaja es que no es una opción permanente, requiriendo reaplicaciones que con el tiempo pueden reducir los efectos terapéuticos de la sustancia. **Conclusión:** TBA se ha utilizado para diversos fines terapéuticos de condiciones asociadas con el dolor, así como para fines estéticos/cosméticos. De esta forma, puede considerarse como una herramienta útil en el arsenal del cirujano dental. Aun así, es necesario que se realicen nuevos estudios para mejorar la comprensión de su uso, así como establecer protocolos adecuados para su aplicación.

Palabrasclave: dolor, odontología, toxinas botulínicas, asimetría facial.

INTRODUÇÃO

Não resta dúvidas de que a utilização da toxina botulínica (TBA) é bastante conhecida devido a sua aplicação e seus resultados na estética da face (Silva et al., 2017). Além disso, seu campo de aplicação tem sido recentemente ampliado para o tratamento de situações atreladas a dor causadas pelo aumento da tensão dos músculos da face (Erbguth, Naumann, 1999; Park et al., 2016; Jadhao et al., 2017). A TBA é uma das substâncias biológicas mais potentes e conhecidas (Katz, 2005) e segundo o autor, o relaxamento de toda a musculatura mastigatória pode ser alcançado de forma confiável por meio de injeções dessa substância.

A TBA é uma neurotoxina com afinidade pelas sinapses colinérgicas que atua bloqueando a liberação de acetilcolina a partir das terminações nervosas, sem alterar a condução de sinais elétricos e a síntese e

armazenamento da acetilcolina não são alterados (Silva et al., 2017). A injeção dessa substância produz uma denervação química parcial e a redução da contração muscular sem causar uma paralisia (Silva et al., 2017).

O número de profissionais que utilizam a TBA com objetivo de ação terapêutica tem crescido cada vez mais, o que segundo o estudo de Silva et al. (2017), deve-se a uma maior e melhor compreensão da fisiologia, e o acompanhamento do sucesso de casos quando bem indicada. Na prática odontológica, o uso da TBA oferece ao profissional uma ferramenta extremamente eficaz para compor as opções terapêuticas de situações que são devido a condições musculares na região da face (Katz, 2005).

A literatura sugere que essa substância pode ser indicada para o tratamento de indivíduos com dor do tipo tensional, dor miofascial, dores de cabeça, enxaqueca com ou sem aura, cefaléia crônica diária, dor de cabeça traumática, hipertrofia de masseter, disfunções temporomandibulares e casos refratários ao tratamento convencional (Abreu Venâncio et al., 2009; Silva et al., 2017; Cahlin et al., 2019).

Os estudos têm observado que o uso da TBA alcança bons resultados na redução da sintomatologia dolorosa, melhorando a qualidade de vida desses indivíduos (Jain et al., 2014; Silva et al., 2017). Visto que a TBA é uma opção terapêutica de grande relevância para a odontologia (Rodrigues et al., 2022), o objetivo da presente revisão integrativa da literatura foi discutir os principais achados da utilização da TBA no tratamento da dor e de outras condições, bem como, discutir a competência do profissional Cirurgião-Dentista.

MÉTODOS

A busca na literatura se deu por meio de pesquisa nas principais bases de dados PubMed, Google Scholar, SciELO. Para a otimização da busca utilizou-se os termos nas línguas portuguesa e inglesa: “toxinas botulínicas”, “dor”, “odontologia”, “botulinum toxins”, “pain” e “dentistry”, bem como a combinação desses termos por meio dos operadores booleanos para refinamento da busca. Estudos observacionais, relatos de caso, estudos clínicos randomizados e revisões sistemáticas da literatura foram utilizados, para que esses respondessem aos critérios de inclusão o desenho do estudo deveria ter buscado verificar a resposta entre a utilização da TBA no tratamento da dor na odontologia, no entanto, a literatura se limitou muito quanto a temática, sendo necessário ampliar a busca da utilização da TBA na odontologia. Os artigos incluídos no presente estudo deveriam ser publicados nos últimos 20 anos, com exceção dos que relatavam o histórico da TBA.

REVISÃO DA LITERATURA E DISCUSSÃO

As neurotoxinas botulínicas produzidas pela bactéria anaeróbica *Clostridium botulinum* (*C. botulinum*), foram identificadas em meados de 1895 na Bélgica. A TBA é considerada uma das toxinas mais potentes identificadas e embora seja altamente tóxica, quando utilizada da maneira correta, a sua utilização é de grande valor para as ciências médicas (Silva et al., 2017). A sua utilização tem alcançado bons resultados na redução significativa de processos dolorosos e conseqüentemente tem melhorado a qualidade de vida desses indivíduos.

Segundo a literatura, os resultados sugerem que a terapia com TBA pode ser indicada seguramente para indivíduos em que o tratamento e/ou medicamentos são contraindicados (Silva et al., 2017). A sua utilização tem sido relatada na literatura para manejo de condições, como para o tratamento de tensão muscular, dores de cabeça, enxaquecas com ou sem aura, bruxismo, disfunção temporomandibular (DTM) e dores miofasciais de modo geral que são refratárias ao tratamento convencional (Abreu Venâncio, 2009; Silva et al., 2017; Cahlin et al., 2019).

Fisiologicamente, a transmissão neuromuscular não acontece sem a liberação da acetilcolina da terminação motora, assim, a TBA provoca o bloqueio na liberação de acetilcolina das terminações nervosas, mas sem alterar a condução neural de sinais elétricos ou a produção e armazenamento da acetilcolina, ou

seja, como o processo de contração muscular é reduzido, a dor associada também sofrerá redução (Abreu Venâncio, 2009; Sposito, 2009; Ermberg et al., 2011; Silva et al., 2017).

Tradicionalmente os cirurgiões-dentistas tentam tratar e prevenir doenças transitórias com métodos caros, arriscados e muitas das vezes irreversíveis (Katz, 2005). A TBA, uma proteína natural e umas das substâncias mais potentes, é conhecida por ser reversível, pouco invasiva, rápida e de fácil aplicação, relativamente barata e eficaz (Katz, 2005). Dessa forma, a utilização da TBA oferece ao profissional da odontologia uma opção de tratamento complementar entre as suas opções de tratamento de condições dolorosas derivadas da mastigação ou de alguma estrutura pericraniana (Katz, 2005).

Devido ao seu conhecimento das estruturas anatômicas de cabeça e pescoço, desde que possua treinamento específico, o Cirurgião-Dentista poderá tratar afecções da face e boca de forma segura com a aplicação da TBA. Injeções dessa substância são efetivas no tratamento de distúrbios que envolvam o aumento do tônus muscular ou a atividade muscular de forma involuntária (Katz, 2005; Silva et al., 2017). Dessa forma, a aplicação de doses de TBA em locais específicos nos principais músculos da mastigação, poderá alcançar no relaxamento desses músculos de forma confiável e eficiente (Katz, 2005).

Devido às várias indicações da TBA, tem se tornado, quando utilizada corretamente, uma substância de escolha para tratamento de várias disfunções na odontologia atual (Dall'Magro et al., 2015; De la Torre Canales et al., 2017). Dessa forma, a literatura tem discutido a utilização da substância em questão no tratamento do bruxismo, hipertrofia do masseter, disfunções temporomandibulares, cefaléias, dor neuropática após lesão do nervo trigêmeo, correção de assimetria do sorriso e/ou sorriso gengival, além de sua utilização profilática aos casos de reabilitação com carga imediata na implantodontia (Abreu Venâncio, 2009; Hoque, McAndrew, 2009; Majid, 2010; Yoon et al., 2010; Persuad et al., 2013; Pedron, 2014; De la Torre Canales et al., 2017; Silva et al., 2017; Netto et al., 2022).

A TBA já vem sendo utilizada para vários fins terapêuticos e estéticos há mais ou menos 4 décadas (Sendra et al., 2021) e tem mostrado resultados positivos para o manejo do bruxismo do sono. No entanto, segundo uma revisão sistemática recente, a eficácia da substância em questão quando comparada com as terapias tradicionais para tratamento do bruxismo do sono, ainda não está clara (Sendra et al., 2021).

O estudo de De la Torre Canales et al. (2017) pôde verificar que a aplicação de TBA no manejo do bruxismo do sono parece ser uma possibilidade. Foi possível verificar que houve uma redução do nível de dor e intensidade das contrações musculares. Vinte e quatro indivíduos diagnosticados com o bruxismo foram divididos de forma aleatória em três grupos no estudo de Jadhao et al. (2017), tratados com injeção intramuscular bilateral de TBA, o grupo placebo com injeções de soro fisiológico e o grupo controle onde não foi administrado injeções. Após a avaliação inicial, 1 semana, 3 meses e 6 meses foi possível verificar que houve melhora nos parâmetros clínicos como dor em repouso e dor durante a mastigação.

Embora os resultados do estudo de Jadhao et al. (2017) parecer demonstrar que a utilização da TBA é eficaz na redução dos sintomas da dor miofascial em indivíduos bruxistas e eficaz na redução da força oclusal; o estudo de Fernandes-Nunes et al. (2019) verificou melhora em indivíduos com características semelhantes e tratados com TBA e outros métodos tradicionais de tratamento, no entanto, sem consenso dos efeitos da TBA para esse tratamento.

O que vai de encontro com a revisão sistemática de Agren et al. (2020) que chegou a conclusão de que as evidências são inconclusivas, ou seja, não são suficientes para a sua devida indicação. Embora estudos isolados possam apontar que injeções de TBA sejam eficientes para o tratamento do bruxismo do sono, outros Estudos Clínicos Randomizados devem ser realizados para uma melhor compreensão, bem como, para que seja possível estabelecer o protocolo de uso da TBA como alternativa às terapias tradicionais do bruxismo do sono de forma eficiente e segura (Patel et al., 2019; Agren et al., 2020; Sendra et al., 2021).

Da mesma forma embora seja citado na literatura benefícios terapêuticos na utilização da TBA no manejo das disfunções temporomandibulares (DTM), revisões sistemáticas recentes verificaram um nível de evidência baixo da utilização da TBA no tratamento da DTM (Thambar et al., 2020; Al-Moraissi et al., 2021). As revisões sistemáticas concluíram que mais estudos controlados randomizados sejam realizados com amostras maiores, com o mínimo de viés e acompanhamento longitudinal para melhorar a compreensão causa-efeito entre as variáveis (Thambar et al., 2020; Al-Moraissi et al., 2021).

Caracterizado por um aumento do volume próximo ao ângulo da mandíbula, a hipertrofia do músculo masseter é um fenômeno pouco comum e de etiologia incerta. Além do aumento de volume devido a hipertrofia do músculo masseter ser proeminente ao ponto de ser considerada esteticamente desfigurante, essa condição pode estar associada à dor facial. Dessa forma, a injeção de TBA no músculo masseter tem sido considerada uma opção para escultura cosmética da face menos invasiva e opção de tratamento (Fedorowicz et al., 2013).

A literatura tem discutido a utilização da TBA para manejo de cefaléias (Gady, Ferneine, 2013; Freund et al., 2020). O estudo de Gady & Ferneine (2013) encontrou uma diminuição estatisticamente significativa na frequência de dias, bem como na redução total de horas de cefaléia entre o grupo tratado comparado ao grupo placebo, no entanto, sem diferença de intensidade. Segundo Freund et al. (2020) o nível de evidências acerca da utilização da TBA no tratamento da cefaléia em salvas é limitada devido ao tamanho dos estudos e pela falta de grupos controle para tal comparação. Parece que as evidências estão mais relacionadas à fisiopatologia da inibição de neurotransmissores da dor pela TBA em casos de cefaléia em salvas.

Outra condição em que a utilização da TBA tem sido mencionada na literatura é em casos da neuralgia do trigêmeo, dor caracterizada pelo desconforto ao longo de um ou mais ramos do nervo trigêmeo (Morra et al., 2016). Os estudos epidemiológicos relatam que aproximadamente 30/100.000 pessoas no mundo todo sofrem com essa condição (Campos, Linhares, 2011; Zakrzewska, McMillan, 2011). A patogênese é ainda controversa, entretanto, a compressão microvascular é a hipótese mais comum (Morra et al., 2016). A dor no geral acomete unilateralmente a face e é descrita como dor de alta intensidade, aguda que se assemelha a um choque elétrico (Morra et al., 2016).

Apesar da limitação dos dados estudados, é sugestivo que a TBA seja eficaz e segura no tratamento de casos de neuralgia do trigêmeo, no entanto, devido ao tamanho limitado da amostra e a heterogeneidade dos dados, novos estudos, maiores e com desenho apropriado, devem ser realizados para validação desses achados clínicos (Morra et al., 2016; Wei et al., 2019).

Além de condições associadas à dor, a TBA também pode ser indicada para correções estéticas, como sorriso gengival e assimetria facial (Mostafa, 2018; Pedron, Mangano, 2018; Cengiz et al., 2020). Um sorriso com mais de 2 mm de gengiva exposta é chamado de sorriso gengival, podendo ter uma ou mais etiologias relacionadas, dessa forma, para tratamento do sorriso gengival deve-se obedecer às causas, bem como, avaliar a expectativa do indivíduo (Mostafa, 2018; Dym, Pierre, 2020).

O estudo de Mostafa (2018) revelou que a TBA pode ser considerada como uma opção de tratamento minimamente invasiva, de rápida execução e acessível e que pode substituir procedimentos cirúrgicos extensos na correção do sorriso gengival. A revisão sistemática de Chagas et al. (2018) verificou que a utilização da TBA para correção do sorriso gengival tem demonstrado estável até pelo menos 8 semanas de acompanhamento, e a exposição gengival não retornou a linha de base após as 12 semanas de acompanhamento. Os autores sugeriram que estudos clínicos randomizados fossem realizados com um tempo de avaliação de pelo menos seis meses para fortalecer as evidências.

O estudo clínico randomizado de Cengiz et al. (2020) que avaliou 28 pacientes com sorriso gengival inicial maior que 4 mm, foram divididos em dois grupos com diferentes pontos de aplicação (músculo levantador do lábio superior de ambos os lados e o no músculo orbicular da boca). Em ambos os grupos, o sorriso gengival diminuiu em mais da metade da condição inicial. Além disso, o estudo em questão verificou que os resultados

observados permaneceram até os seis meses de acompanhamento, sem apresentar diferenças significativas de retorno ao sorriso gengival inicial.

Segundo Park et al. (2016) para fins terapêuticos serão necessárias doses mais altas de TBA quando comparada com aquelas utilizadas para fins cosméticos/estéticos, dessa forma, os casos de complicações se desenvolvem com maior frequência com o uso terapêutico. Visto que a TBA desempenha um papel fundamental no manejo de muitas condições envolvendo a região orofacial, as suas indicações estão expandindo rapidamente. No entanto, apesar de seu uso clínico e de muitos estudos sendo realizados, foi possível verificar na presente revisão da literatura que a sua aplicação na maioria das condições listadas ainda não está efetivamente esclarecida (Archana, 2016). Isso reforça, que os profissionais, não somente os Cirurgiões-Dentistas, ao realizarem procedimentos terapêuticos usando a TBA deverão ter extremo domínio sobre a TBA, sobre a sua aplicação, ter cautela e competência em sua utilização.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora o uso da TBA tem sido popularmente aceito em procedimentos cosméticos/estéticos, sua utilização tem sido documentada para vários fins terapêuticos de condições associadas a dor. Como relatado, a TBA vem sendo utilizada por pelo menos 4 décadas, e é considerada como uma ferramenta adicional ao arsenal do Cirurgião-Dentista. Com base nos resultados aqui descrito, a TBA parece ser uma opção de tratamento transitória, reversível e relativamente segura para muitas condições de interesse do Cirurgião-Dentista. No entanto, ainda é necessário que novos estudos sejam realizados para uma melhor compreensão de sua utilização para cada condição discutida e que protocolos apropriados sejam estabelecidos.

REFERÊNCIAS

1. Silva BL, Paulin RF, Misson LB, Oliveira JML, Maranhão C. O uso da toxina botulínica na odontologia. *RCO*. 2017; 1(1):5-9.
2. Erbguth FJ, Naumann M. Historical aspects of botulinum toxin: Justinus Kerner (1786-1862) and the "sausage poison". *Neurology*. 1999 Nov 10;53(8):1850-3.
3. Park KS, Lee CH, Lee JW. Use of a botulinum toxin A in dentistry and oral and maxillofacial surgery. *J Dent Anesth Pain Med*. 2016 Sep;16(3):151-157.
4. Jadhao VA, Lokhande N, Habbu SG, Sewane S, Dongare S, Goyal N. Efficacy of botulinum toxin in treating myofascial pain and occlusal force characteristics of masticatory muscles in bruxism. *Indian J Dent Res*. 2017 Sep-Oct;28(5):493-497.
5. Katz H. Botulinum toxins in dentistry--the new paradigm for masticatory muscle hypertonicity. *Singapore Dent J*. 2005 Dec;27(1):7-12.
6. Venancio Rde A, Alencar FG Jr, Zamperini C. Botulinum toxin, lidocaine, and dry-needling injections in patients with myofascial pain and headaches. *Cranio*. 2009 Jan;27(1):46-53.
7. Cahlin BJ, Lindberg C, Dahlström L. Cerebral palsy and bruxism: Effects of botulinum toxin injections-A randomized controlled trial. *Clin Exp Dent Res*. 2019;5(5):460-468.
8. Jain M, Bansal A, Agarwal D, Joshi M. Botox in Dentistry: The Healing Side of a Poison. *J Adv Med Dent Scie*. 2014;2(1):95-99.
9. Rodrigues CO, Pacheco CLO, Souza DM, Naves MD, Fernandes Pacheco R. Harmonização Orofacial no restabelecimento da autoestima: relato de caso. *Aesth Orofac Sci*. 2002; 3(1): 19-28.
10. 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):1988-1996.
11. Dall'Magro AK, Santos R, Dall'Magro E, Fior B, Matiello CN, De Carli JP. Aplicações da toxina botulínica em odontologia. *Rev Salusvita*. 2015; 34(2):371-382.
12. De la Torre Canales G, Câmara-Souza MB, do Amaral CF, Garcia RC, 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.

13. Hoque A, McAndrew M. Use of botulinum toxin in dentistry. *N Y State Dent J*. 2009 Nov;75(6):52-5.
14. Majid OW. Clinical use of botulinum toxins in oral and maxillofacial surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2010 Mar;39(3):197-207.
15. Yoon SH, Merrill RL, Choi JH, Kim ST. Use of botulinum toxin type A injection for neuropathic pain after trigeminal nerve injury. *Pain Med*. 2010 Apr;11(4):630-2.
16. Persaud R, Garas G, Silva S, Stamatoglou C, Chatrath P, Patel K. An evidence-based review of botulinum toxin (Botox) applications in non-cosmetic head and neck conditions. *JRSM Short Rep*. 2013 Feb;4(2):10.
17. Pedron IG. A utilização da toxina botulínica em Odontologia. *Ver Assoc Paul Cir Dent* 2014;68(3):244.
18. Netto SCB, Morimoto S, Figueiredo MI, Domingos VBTC, Ramalho KM, Pereira PA. Técnica "Yonsei Point" para o tratamento do sorriso gengival com toxina botulínica A: Relato de Caso. *Aesth Orofac Sci*. 2022; 3(1):29-37.
19. 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*. 2021 Jul;126(1):33-40.
20. Fernández-Núñez T, Amghar-Maach S, Gay-Escoda C. Efficacy of botulinum toxin in the treatment of bruxism: Systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2019 Jul 1;24(4):e416-e424.
21. Ågren M, Sahin C, Pettersson M. The effect of botulinum toxin injections on bruxism: A systematic review. *J Oral Rehabil*. 2020 Mar;47(3):395-402.
22. Patel J, Cardoso JA, Mehta S. A systematic review of botulinum toxin in the management of patients with temporomandibular disorders and bruxism. *Br Dent J*. 2019 May;226(9):667-672.
23. 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):508-519.
24. Al-Moraissi EA, Conti PCR, Alyahya A, Alkebsi K, Elsharkawy A, Christidis N. The hierarchy of different treatments for myogenous temporomandibular disorders: a systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials. *Oral Maxillofac Surg*. 2021 Oct 21.
25. Fedorowicz Z, van Zuuren EJ, Schoones J. Botulinum toxin for masseter hypertrophy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Sep 9;2013(9):CD007510.
26. Gady J, Ferneini EM. Botulinum toxin A and headache treatment. *Conn Med*. 2013 Mar;77(3):165-6.
27. Freund B, Kotchetkov IS, Rao A. The Efficacy of Botulinum Toxin in Cluster Headache: A Systematic Review. *J Oral Facial Pain Headache*. 2020 Spring;34(2):129–134.
28. 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 Dec;17(1):63.
29. Campos WK, Linhares MN. A prospective study of 39 patients with trigeminal neuralgia treated with percutaneous balloon compression. *Arq. Neuropsiquiatr*. 2011;69(2A):221–6.
30. Zakrzewska JM, McMillan R. Trigeminal neuralgia: the diagnosis and management of this excruciating and poorly understood facial pain. *Postgrad. Med. J*. 2011;87(1028):410–6.
31. 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 Oct;9(10):e01409.
32. Mostafa D. A successful management of sever gummy smile using gingivectomy and botulinum toxin injection: A case report. *Int J Surg Case Rep*. 2018; 42:169-174.
33. Pedron IG, Mangano A. Gummy Smile Correction Using Botulinum Toxin With Respective Gingival Surgery. *J Dent (Shiraz)*. 2018 Sep;19(3):248-252.
34. Cengiz AF, Goymen M, Akcali C. Efficacy of botulinum toxin for treating a gummy smile. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2020 Jul;158(1):50-58.
35. Dym H, Pierre R. Diagnosis and Treatment Approaches to a "Gummy Smile". *Dent Clin North Am*. 2020 Apr;64(2):341-349.
36. Chagas TF, Almeida NV, Lisboa CO, Ferreira DMTP, Mattos CT, Mucha JN. Duration of effectiveness of Botulinum toxin type A in excessive gingival display: a systematic review and meta-analysis. *Braz Oral Res*. 2018;32:e30.
37. Sposito MMM. Toxina Botulínica do Tipo A: mecanismo de ação. *Acta Fisiatr*. 2009; 16(1):25-37.

38. Park KS, Lee CH, Lee JW. Use of a botulinum toxin A in dentistry and oral and maxillofacial surgery. *J Dent Anesth Pain Med.* 2016 Sep;16(3):151-157.
39. Archana MS. Toxin yet not toxic: Botulinum toxin in dentistry. *Saudi Dent J.* 2016;28(2):63-69.