



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA ODONTOLÓGICA

LAÍS SOUSA SANTOS

**A UTILIZAÇÃO DA TOXINA BOTULÍNICA TIPO A NO CONTROLE DO
BRUXISMO: REVISÃO DE LITERATURA**

FORTALEZA - CE

2022

LAÍS SOUSA SANTOS

A UTILIZAÇÃO DA TOXINA BOTULÍNICA TIPO A NO CONTROLE DO BRUXISMO:
REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de cirurgiã-dentista.

Orientadora: Profa. Dra. Livia Maria Sales Pinto Fiamengui

FORTALEZA

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

S236u

Santos, Laís Sousa.

A utilização da toxina botulínica tipo A no controle do bruxismo: Revisão de
Literatura / Laís Sousa Santos. – 2022.

41 f. : il.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade
de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Curso de Odontologia, Fortaleza, 2021.

Orientação: Prof. Dr. Livia Maria Sales Pinto Fiamengui.

1. Bruxismo. 2. Toxina botulínica tipo-A. 3. hiperatividade muscular. I. Título.

CDD 617.6

LAÍS SOUSA SANTOS

A UTILIZAÇÃO DA TOXINA BOTULÍNICA TIPO A NO CONTROLE DO BRUXISMO:
REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de cirurgiã-dentista.

Aprovado em:

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Lívia Maria Sales Pinto Fiamengui
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Sandra Maria Abreu Nogueira
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Mayara Soares Cardoso Sales
Universidade Federal do Ceará (UFC)

À Fátima e João.

A minha família, com amor, admiração e gratidão por todo o cuidado, carinho, presença e apoio.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, pela minha vida, pelas bênçãos concedidas e pela oportunidade de estar me formando no curso para a profissão que sempre sonhei em ter.

À Nossa Senhora, na qual sempre depus a minha confiança, na certeza da sua intercessão junto a Jesus nos momentos de alegria, dificuldades e incertezas que esses anos trouxeram.

Aos meus pais, José e Euderisa, por todo amor, carinho, cuidado, paciência, por não medirem esforços para me ajudar a conquistar meus objetivos e por me incentivarem desde pequena a seguir e lutar pelos meus sonhos. Admiro e amo vocês cada dia mais.

À minha irmã Taís Sousa, pela amizade, por ser a primeira pessoa a quem recorro diante das dificuldades, por me proteger de tudo e todos durante toda minha vida e por simplesmente ser a melhor irmã do mundo.

À minha dupla e melhor amigo Rafael Vidal, pelo companheirismo e amizade, por dividir as responsabilidades da clínica e ser uma das pessoas que eu sempre posso contar e confiar. Fomos inseparáveis nesses cinco anos e a partir de agora, mesmo percorrendo caminhos diferentes, espero estar ao seu lado comemorando cada uma das conquistas futuras.

Aos amigos mais próximos, Ivone Uchôa, Rebeca Carvalho, Beatriz Rodrigues, Igor Carvalho, Tássia Almeida, Romero Mendes, Jéssica Ferreira, Laryssa Chaves e Karla Vanessa, por dividirem as clínicas, os momentos difíceis, alegrias e sonhos ao longo da graduação, por tornarem o dia a dia mais leve e me darem ânimo para continuar. Vocês são os melhores.

À Mayara Sales e Sandra Nogueira por aceitarem o convite para compor a banca examinadora deste trabalho.

À minha orientadora, professora Lívia que é um exemplo de profissional, buscando sempre realizar o melhor para os seus alunos e pacientes. Estar próxima a senhora durante o tempo de graduação, nas disciplinas de oclusão e prótese, como aluna, monitora e integrante do Gedo me proporcionou um aprendizado extraordinário, obrigada por todos os ensinamentos e por me aceitar como orientanda. Terá sempre a minha admiração.

RESUMO

O bruxismo é uma atividade muscular repetitiva da mandíbula, definida pelo apertar ou ranger dos dentes e/ou por imobilização ou projeção da mandíbula. A sintomatologia dessa condição inclui desgastes e fraturas dentárias, fraturas em restaurações, sensibilidade dentária, assimetria facial, língua edentada, sons de trituração, problemas endodônticos e falhas em reabilitações protéticas. Diversas terapias foram instituídas na tentativa de minimizar a hiperatividade muscular associada ao bruxismo, sendo a utilização da toxina botulínica uma delas. A Toxina botulínica tipo A, uma substância produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*, age relaxando a musculatura ao bloquear temporariamente a liberação de acetilcolina na fenda sináptica. O objetivo deste estudo é revisar a literatura acerca da utilização da toxina botulínica tipo-A no controle do bruxismo, destacando os métodos de aplicação, eficácia, efeitos adversos e suas vantagens e desvantagens. Assim, realizou-se uma busca nas bases de dados PubMed, BVS e SCOPUS, utilizando os descritores em língua inglesa “*botulinum toxins*”, “*bruxism*”, “*treatment*” e os sinônimos “*sleep bruxism*” e “*Therapeutics*”. Somente estudos clínicos foram incluídos. A pesquisa resultou em 192 artigos encontrados, sendo 181 excluídos após leitura de títulos, resumos e análise crítica. Ademais, um artigo foi selecionado a partir de busca manual, resultando em um total de 12 artigos incluídos nesta revisão. A terapia com toxina botulínica mostrou bons resultados na redução da força de contração e hiperatividade muscular e dor secundária ao bruxismo, quando usada de forma isolada e em associação com placas oclusais. Além disso, resultados positivos foram vistos em casos de bruxismo refratário não responsivo aos métodos convencionais de controle. No entanto, a ação da toxina na gênese do bruxismo quanto à redução do número e tempo dos eventos não foi consenso entre os estudos revisados. Junto a isso, a variabilidade dos protocolos de injeção e a possibilidade de efeitos adversos podem dificultar o uso em ambiente clínico. Por conseguinte, a utilização da toxina botulínica A parece ser eficaz para a redução da hiperatividade e força de contração muscular e dor associada ao bruxismo. Entretanto, protocolos melhor definidos para sua indicação e aplicação são necessários.

Palavras chave: Bruxismo; Toxina botulínica; Tratamento.

ABSTRACT

Bruxism is a repetitive muscle activity of the jaw, defined by squeezing or grinding the teeth and/or by immobilization or projection of the jaw. The symptoms of this condition include tooth wear and fracture, fractures in restorations, tooth sensitivity, facial asymmetry, toothed tongue, trituration sounds, endodontic problems and failures in prosthetics rehabilitations. Various therapies were established with the purpose of trying to minimize the muscular hyperactivity related to bruxism. The use of the botulinum toxins is one of them. The botulinum toxin type-A is a substance produced by the bacteria *Clostridium botulinum*. It acts relaxing the musculature through temporarily blocking the acetylcholine liberation in the synaptic cleft. The goal of this study is to review the literature regarding the use of the botulinum toxin type-A in the bruxism control, highlighting the application methods, efficiency, adverse effects and its advantages and disadvantages. In this perspective, a review was performed in the databases PubMed, BVS and SCOPUS, using the English keywords “botulinum toxins”, “bruxism” and “treatment” and the synonyms “sleep bruxism” and “therapeutics”. Only clinical studies were included. The research resulted in 192 found articles. We excluded 181 studies after reading the titles, abstract and critical analyses. Furthermore, an article was selected through a manual search, resulting in a total of 12 included articles in this review. The botulinum toxin therapy showed good results in the reduction of the muscular contraction strength and hyperactivity and secondary pain of bruxism when it was used in an isolated form and in association with occlusal plates. Moreover, good results were seen in refractory bruxism cases unresponsive with the conventional control methods. However, the toxin activity in the bruxism genesis related to the reduction of the number and time of the events were not a consensus between the reviewed studies. In addition, the variability of the injection protocols and the possibility of adverse effects can complicate the use in the clinic ambience. Consequently, the botulinum toxin A seems to be efficient to the reduction of the muscular hyperactivity and contraction strength and pain associated with bruxism. However, better defined protocols regarding its indication and application are necessary.

Keywords: bruxism, botulinum toxin, treatment

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma de seleção dos artigos.....	17
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1-	Tabela resumo dos artigos.....	18
Tabela 2-	Protocolo de aplicação da BoNT-A adotado por cada estudo.....	28

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BoNT-A	Botulinum Toxin type - A
CGI	Impressões Clínicas Globais
FDA	United States Food and Drugs Administration
LCT	Teste de Célula de Carga
M	Masseter
ml	Mililitros
MOFA	Analisador de força oclusal de movimento
MVC	Aperto voluntário máximo
OBC	Lista de Verificação dos Comportamentos Orais
Pac	Paciente
PSG	Polissonografia
RMMA	Atividade Muscular Mastigatória Rítmica
T	Temporal
U/L	Unidades por lado
U/ml	Unidades por mililitro
VAS	Escala Visual Analógica

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	13
2 OBJETIVO.....	15
3 METODOLOGIA.....	16
3.1 Busca na literatura.....	16
3.2 Seleção dos artigos.....	16
3.3 Classificação dos artigos.....	17
3.4 Análise e interpretação dos dados.....	17
4 REVISÃO DE LITERATURA.....	18
4.1 Eficácia.....	23
4.2 Efeitos Adversos.....	25
4.3 Protocolo de aplicação.....	26
4.4 Vantagens e Desvantagens.....	32
5 DISCUSSÃO.....	33
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	35
7 REFERÊNCIAS.....	36

1 INTRODUÇÃO

O bruxismo é descrito como uma atividade muscular repetitiva da mandíbula definida pelo apertar ou ranger dos dentes e/ou por imobilização ou projeção da mandíbula, sendo ainda dividido em dois subtipos de acordo com as distintas manifestações circadianas: bruxismo do sono e bruxismo da vigília. O bruxismo do sono é qualificado como uma atividade muscular durante o sono, sendo classificada como rítmica (fásica) ou não rítmica (tônica). Já o bruxismo da vigília ocorre durante as horas despertas e é definido por contato dentário repetitivo ou sustentado, imobilização mandibular e movimentação da mandíbula para frente ou lateral, sem necessariamente a presença de contatos dentários (LOBBEZOO *et al.*, 2018).

Por muito tempo acreditou-se que o bruxismo era causado principalmente por fatores morfológicos, como discrepâncias oclusais e desvios na anatomia das estruturas ósseas da região orofacial. No entanto, hoje sabe-se que a etiologia do bruxismo é multifatorial e que os aspectos morfológicos desempenham mínimo ou nenhum papel no surgimento dessa condição (LOBBEZOO; ZAAG; NAEIJE, 2006). Fatores psicossociais como estresse, ansiedade (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2014), personalidade (KAMPE *et al.*, 1997) e depressão (GUNGORMUS; ERCIYAS, 2009) são frequentemente associados ao bruxismo. Além disso, fatores como genética (LAVIGNE *et al.*, 2008), uso de medicamentos, distúrbios no sistema dopaminérgico central, trauma, doenças neurológicas, psiquiátricas (LOBBEZOO; ZAAG; NAEIJE, 2006), drogas ilícitas (DINIS-OLIVEIRA; CALDAS; CARVALHO; MAGALHÃES, 2010), baixo fluxo salivar e redução da passagem de ar nas vias aéreas durante o sono também estão associados (LAVIGNE *et al.*, 2008).

A fisiopatologia do bruxismo ainda não está bem estabelecida, embora evidências atuais apoiem a ideia de que essa atividade repetitiva seja mediada centralmente sob influências autonômicas e de estimulação cerebral (LAVIGNE *et al.*, 2008). Estudos sugerem a participação de componentes límbicos dos gânglios da base (ELLA *et al.*, 2016), uma vez que a ansiedade e traços de personalidade são fortemente associados a essa condição (KAMPE *et al.*, 1997). O estudo de Lobbezoo *et al.* (1996) mostrou uma associação entre o sistema dopaminérgico central e o aparecimento do bruxismo, ao observar que pacientes diagnosticados apresentavam um desequilíbrio lateral na expressão de receptores D2 em comparação com não-bruxistas. Além do mais, medicamentos que atuam nesse sistema foram apontados como possíveis desencadeadores ou exacerbadores dessa condição (WINOCUR *et al.*, 2003).

Os sinais e sintomas do bruxismo incluem desgastes e fraturas dentárias, fraturas em restaurações, sensibilidade dentária, assimetria facial, língua edentada, linha alba, impressões

labiais, exostoses, sons de trituração, problemas endodônticos e falhas em reabilitações protéticas (MANFREDINI *et al.*, 2020). Para tentar controlar a sintomatologia do bruxismo diversas terapias foram instituídas, como a utilização de placa oclusal rígida (OKESON, 1987; YURTTUTAN; SANCAK; TÜZÜNER, 2019), *biofeedback*, higiene do sono, aconselhamento, abordagem comportamental, farmacoterapia e fisioterapia. (LOBBEZOO *et al.*, 2008). No entanto, em alguns casos, o bruxismo é refratário às terapias convencionais e métodos de controle mais invasivos são necessários. Assim, uma alternativa que tem sido utilizada para esses casos são as injeções intramusculares de toxina botulínica tipo A (BoNT-A) (TAN; JANKOVIC, 2000; SHIM *et al.*, 2020).

A toxina botulínica é produzida pela bactéria anaeróbica gram-positiva *Clostridium botulinum* e existem sete diferentes sorotipos desta neurotoxina, são eles: A, B, C, D, E, F e G (LACY; STEVENS, 1999), sendo os sorotipos A, B liberados pela *United States Food and Drugs Administration* (FDA) para utilização no tratamento de distúrbios do movimento (LEW, 2002). A BoNT-A age relaxando a musculatura ao bloquear temporariamente a liberação de acetilcolina na fenda sináptica dos terminais nervosos colinérgicos, desse modo, o músculo permanece estático até que novas conexões sejam estabelecidas (SELLIN; THESLEFF, 1981; ERNBERG *et al.*, 2011). Com o passar do tempo, a germinação é revertida e o terminal nervoso original é completamente restaurado (A MEUNIER *et al.*, 2003). A BoNT-A também apresenta um efeito antinociceptivo por bloquear a liberação de mediadores inflamatórios, como a substância P e o glutamato (MATAK *et al.*, 2019).

A terapia como BoNT-A tem sido apontada como promissora para o controle do bruxismo, mostrando bons resultados quando utilizada de forma isolada e associada ao uso de placas oclusais (YURTTUTAN; SANCAK; TÜZÜNER, 2019) na redução da força de contração dos músculos mastigatórios e assim melhora dos sintomas dolorosos associados ao bruxismo (SHIM *et al.*, 2020). No entanto, sua utilização ainda é controversa devido à incerteza sobre as indicações da terapia (CANALES *et al.*, 2017), sua eficácia na gênese do bruxismo e sobre as consequências deste (SHIM *et al.*, 2014; ONDO *et al.*, 2018). Além disso, o alto custo da terapia (YURTTUTAN; SANCAK; TÜZÜNER, 2019) e a possibilidade de ocorrência de efeitos adversos, como fadiga muscular durante a mastigação, hematomas, dores de cabeça, xerostomia, limitação do sorriso, perda de volume sub zigomático, assimetria facial e flacidez (PENG; PENG, 2017) limitam o uso da terapia. Desse modo, este trabalho se propõe a revisar a literatura acerca da utilização da BoNT-A no controle do bruxismo, destacando os métodos e protocolos de aplicação, eficácia, efeito adversos, bem como suas vantagens e desvantagens.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Revisar a literatura acerca da utilização e eficácia da BoNT-A para o controle do bruxismo.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar a eficácia da BoNT-A para o controle do bruxismo mediante escala visual analógica, testes de força oclusal, polissonografia, eletromiografia, ultrassonografia e escala de impressões clínicas globais.
- Destacar os protocolos de aplicação, efeitos adversos e as vantagens e desvantagens da sua utilização.

3 METODOLOGIA

3.1 Busca na literatura

Nessa etapa foi realizada uma busca de artigos científicos publicados nos últimos 10 anos, nas bases de dados PubMed, SCOPUS e BVS, utilizando os descritores em língua inglesa “*botulinum toxins*”, “*bruxism*”, “*treatment*” e os sinônimos “*sleep bruxism*” e “*Therapeutics*”. As variáveis booleanas “AND” e “OR” foram utilizadas na busca principal e secundária com sinônimos, respectivamente. A pesquisa resultou em 45 artigos encontrados no PubMed, 107 na Scopus e 40 na BVS.

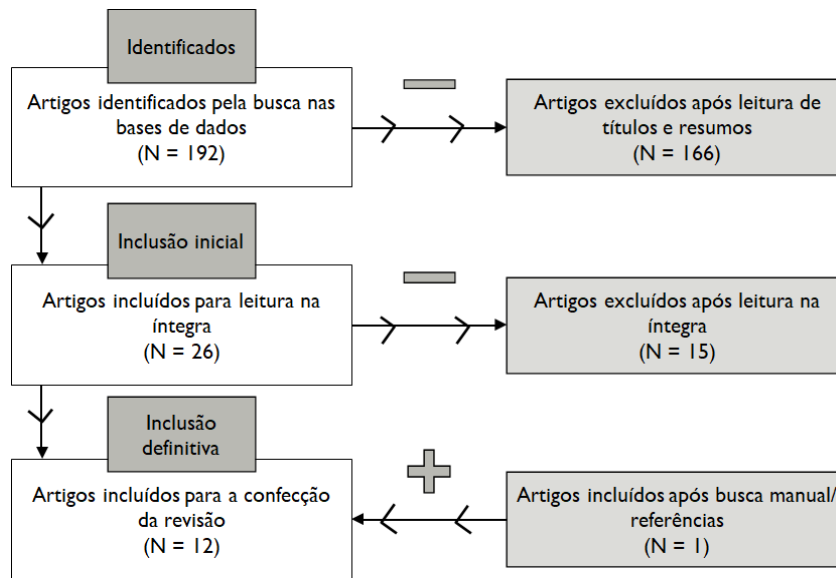
Estratégia de busca utilizada para as três bases de dados:

- botulinum toxins AND (bruxism OR sleep bruxism) AND (treatment OR Therapeutics)
- Filtros:
 - Artigos em língua inglesa
 - Publicados nos últimos 10 anos

3.2 Seleção dos artigos

Ao todo foram encontrados 192 artigos, sendo 166 excluídos após a leitura de títulos e resumos por não se encaixarem no tema e nos tipos de estudo que se queria selecionar, 26 foram selecionados para a leitura do artigo na íntegra. Após análise crítica, 15 destes foram excluídos e mais um foi selecionado a partir de busca manual, resultando em um total de 12 artigos incluídos nesta revisão. Foram considerados como critérios de inclusão estudos clínicos que abordassem a aplicação de BoNT-A nos músculos mastigatórios para o controle do bruxismo considerando dor secundária ao bruxismo, intensidade da força oclusal, número de episódios e tempo de bruxismo, atividade motora da mandíbula, atividade elétrica muscular, espessura muscular e eficácia geral da toxina. Medidos através de escala visual analógica, testes de carga oclusal, polissonografia, eletromiografia, ultrassonografia e impressões clínicas globais.

Figura 1: Fluxograma de seleção dos artigos



Fonte: Elaborado pela autora

3.3 Classificação dos artigos

Após leitura exploratória na íntegra e a seleção final dos artigos foram identificados dois estudos clínicos, dois estudos clínicos retrospectivos, três ensaios clínicos randomizados duplo cegos controlados por placebo, um ensaio clínico prospectivo randomizado simples cego, dois estudos clínicos prospectivos longitudinais, dois ensaios clínicos randomizados.

3.4 Análise e interpretação dos dados

Nessa etapa foi realizada uma leitura aprofundada e a confecção de um fichamento da literatura selecionada com o objetivo de organizar as informações contidas nas fontes, para que estas possibilitassem a obtenção de embasamento teórico acerca do tema para a construção desta revisão.

4 REVISÃO DE LITERATURA

Tabela 1: Tabela resumo dos artigos

Título	Autor /ano	Tipo de estudo	Objetivo	Desfecho primário	Variáveis de desfecho	Controle/ Placebo	Achados principais
Effects of Botulinum Toxin on Jaw Motor Events during Sleep in Sleep Bruxism Patients: a polysomnographic evaluation	Shim et al., 2014	Estudo clínico	Investigar os efeitos da injeção de BoNT-A em episódios motores da mandíbula usando Polissonografia.	-Atividade motora orofacial e da mandíbula	-PSG -Eletromiografia	Não	- BoNT-A não alterou a ocorrência de episódios de RMMA - Redução da intensidade de contração dos músculos injetados
Treatment of chronic pain associated with nocturnal bruxism with botulinum toxin. A prospective and randomized clinical study	Al Waily, 2016	Estudo clínico prospc. rand.	Avaliar o papel da BoNT-A no tratamento da dor associada ao bruxismo do sono quando comparada aos métodos tradicionais de tratamento.	-Dor associada ao bruxismo	-VAS	Controle: Métodos tradicionais de tratamento	- Redução no escore médio de dor para o grupo BoNT-A em comparação com grupo em tratamento convencional, nas avaliações de 3 semanas a 1 ano
Continua							

Efficacy of botulinum toxin in treating myofascial pain and occlusal force characteristics of masticatory muscles in bruxism	Sewane et al., 2017	Ensaio clínico rand. duplo cego control. plac.	Avaliar o efeito da BoNT-A no tratamento da dor miofascial e as características da força oclusal da mastigação músculos no bruxismo.	-Dor no repouso e mastigação -Intensidade da força oclusal	- VAS - MOFA	Placebo: injeções de solução salina Controle: Sem injeções	- Redução da dor e força oclusal máxima no grupo da BoNT-A em comparação com os grupos placebo e controle.
The Evaluation of the Clinical Effects of Botulinum Toxin on Nocturnal Bruxism	Asutay et al., 2017	Estudo clínico retrospectivo.	Investigar o potencial desempenho do BoNT-A no bruxismo do sono.	-Dor secundária	VAS	Não	-Redução significativa da dor e atividade do bruxismo
Onabotulinum toxin-A injections for sleep bruxism	Ondo et al., 2018	Ensaio clínico rand. duplo cego control. plac.	Testar a segurança e eficácia das injeções de BoNT-A para pacientes com bruxismo do sono sintomático.	-Avaliação final de eficácia da BoNT-A	- PSG - CGI	Placebo: injeções de solução salina	- Redução no número e tempo dos eventos de bruxismo - Melhora nos sintomas de bruxismo segundo CGI e VAS

Continua

Which Treatment Is Effective for Bruxism: occlusal splints or botulinum toxin?	Yurttutan, Sanca k, Tuzuner, 2019	Estudo prosp. rand. simples cego	Comparar a eficácia de uma placa oclusal e injeções de BoNT-A.	-Intensidade da dor secundária -Efeitos dos hábitos parafuncionais	-VAS -OBC	Não	- Terapia com a toxina e terapia combinada de placa e toxina foram mais efetivas para dor secundária e consequências dos hábitos parafuncionais.
Botulinum Toxin Therapy for Managing Sleep Bruxism: a randomized and placebo controlled trial	Shim et al., 2020	Ensaio clínico rand. duplo cego control. plac.	Analisar a eficácia da BoNT-A para o bruxismo do sono através de PSG.	-Episódios e tempo de bruxismo	-Polissonografia	Placebo M: 0,5 ml Solução salina	- BoNT-A não diminuiu os episódios de RMMA/h e nem a duração média do episódio. - Redução da intensidade de contração do músculo masseter.
Effect of botulinum toxin treatment in patients with bruxism and orofacial pain randomized double-blind clinical trial	Silva et al., 2020	Ensaio clínico rand.	Avaliar o efeito da BoNT-A no controle da dor, qualidade de vida e força mastigatória em pacientes com bruxismo do sono.	-Força mastigatória -Atividade elétrica muscular	- LCT (dinamômetro) -Eletromiografia	Controle M: 0,2 ml T: 0,05ml Solução salina	- Diminuição da atividade elétrica muscular até o 120º dia. - Redução dos valores da atividade neuromuscular até o 120º dia.

Continua

Prospective clinical study and ultrasound assessment in patients with bruxism treated with botulinum toxin	Mkhitarian; Alcolea, 2020	Estudo clínico prosp. long.	Avaliar o benefício clínico do relaxamento muscular induzido por injeções de BoNT-A em pacientes com bruxismo do sono.	-Hipertrofia muscular -Diâmetro bigônio -Satisfação do paciente	-Ultrassonografia -Paquímetro digital -Escala (satisfação com o tratamento)	Não	- Redução da espessura dos músculos masseteres e diâmetro bigonial após 2 semanas de terapia.
Efficacy of botulinum toxin in the management of temporomandibular myofascial pain and sleep bruxism	Hosgor; Altindis, 2020	Estudo clínico retrosp.	Avaliar o efeito da BoNT-A no nível de dor e na capacidade de abertura em pacientes com dor miofascial e bruxismo do sono.	- Dor -Capacidade de movimentação mandibular	-VAS -Amplitude de abertura bucal, protrusão, laterotrusão direta e esquerda	Não	- Redução progressiva no nível de dor até o 3º mês pós. - Aumento da capacidade de movimentação mandibular
Effectiveness of Onabotulinum Toxin-A in Treatment of Sleep Bruxism	Anand; Juneja, 2021	Estudo clínico	Avaliar a eficácia da BoNT-A no tratamento do bruxismo do sono sintomático.	-Duração dos sintomas -Início e duração do efeito	-Escala de melhora subjetiva	Não	- O início do efeito: 4,28 dias. - A duração média do benefício: 4,71 meses. - Redução da dor no bruxismo do sono após as injeções.

Continua

Application of Botulinum Toxin in Patients with Secondary Otolgia Caused by Bruxism.	Kef, 2021	Estudo clínico prospc.	Determinar a eficácia da BoNT-A em pacientes com otalgia secundária ao bruxismo.	- Dor secundária ao bruxismo -Hipertrofia muscular (temporal e masseter)	-VAS -Palpação	Não	- Redução dos escores VAS para dor secundária - Redução da assimetria facial causada pela hipertrofia muscular.
--	-----------	------------------------	--	---	-------------------	-----	--

Legenda: U: Unidades; U/L: Unidades por lado; M: Masseter; T: Temporal; h: Hora; ml: Mililitro.
Fim da tabela.

4.1 EFICÁCIA

Dentre os artigos selecionados, cinco realizaram comparações entre o uso da BoNT-A com grupos placebo e controle para avaliar a sua eficácia. Sewane *et al.* (2017) randomizaram pacientes em três grupos: BoNT-A, placebo e controle. Os pacientes que receberam injeções de toxina botulínica apresentaram redução da força de contração muscular. A avaliação da força oclusal realizada com analisador de força oclusal de movimento (MOFA) mostrou redução da força oclusal máxima nos pacientes em tratamento com BoNT-A, em comparação com os outros dois grupos, chegando ao seu nível mais baixo três meses após o tratamento. Ademais, ao final de seis meses embora a força oclusal tenha sido menor do que no início da terapia, os valores não foram estatisticamente significantes.

A atividade elétrica dos músculos também foi afetada pela toxina. O estudo de Silva *et al.* (2020), através de eletromiografia, demonstrou diminuição significativa da atividade elétrica muscular dos masseteres, nos períodos de 15, 30 e 90 dias após as aplicações, em comparação com valores de base obtidos antes das injeções de BoNT-A, o que indica que a toxina foi capaz de modular a atividade elétrica dos músculos diretamente, diminuindo os níveis de atividade. No entanto, após 120 dias a atividade neuromuscular passou a apresentar aumento de níveis, o que reitera o efeito temporário de ação do fármaco. Quando a comparação foi realizada entre os grupos controle e BoNT-A, não foram vistas diferenças estatisticamente significantes no início do estudo, apenas nos períodos de 30, 60 e 90 dias após as aplicações. Além do controle da hiperatividade muscular, foi observado diminuição da tensão muscular e força mastigatória ao Teste de Célula de Carga (LCT) melhora dos sintomas dolorosos associados ao bruxismo e, conseqüentemente, melhora da qualidade de vida dos pacientes tratados.

Para ilustrar o efeito da redução da intensidade das contrações musculares, Mkhitarian e Alcolea (2020) observaram através de exame ultrassonográfico que as medidas de espessura dos músculos masseteres em repouso e durante a contração, injetados com BoNT-A tiveram redução estatisticamente significativa quando avaliados duas semanas após o início do tratamento de $1,22 \text{ mm} \pm 0,23$ e $1,47 \text{ mm} \pm 0,26$ para $1,04 \text{ mm} \pm 0,22$ e $1,24 \text{ mm} \pm 0,26$ durante o repouso e máxima contração respectivamente. Da mesma forma, houve redução para a variável diâmetro bigonial de $122,4 \text{ mm} \pm 6,5$ e $127,2 \text{ mm} \pm 6,8$ para $118,9 \text{ mm} \pm 6,2$ e $123,0 \text{ mm} \pm 6,3$ durante o repouso e contração, respectivamente. No entanto, não houveram diferenças significativas entre as medidas de duas semanas e quatro meses após o controle. Dado o efeito

reversível da toxina, os autores sugeriram que a avaliação ultrassonográfica pode predizer, com base na espessura muscular, quando repetir as aplicações de BoNT-A.

A ação muscular da toxina também foi avaliada por Shim et al. (2020) em estudo randomizado duplo-cego controlado por placebo, onde concluiu-se que a BoNT-A está relacionada com a redução da intensidade de contração dos músculos injetados e não com a redução do número e duração dos episódios de RMMA (Atividade Muscular Mastigatória Rítmica) durante o sono. Outro estudo realizado pelos mesmos autores demonstrou que o pico de amplitude do *burst* (elevação ou surtos de atividade muscular) em eletromiografia diminuiu significativamente nos músculos injetados com BoNT-A durante o Aperto voluntário máximo (MVC) e o RMMA, além do autorrelato dos indivíduos sobre a diminuição do ranger durante o sono e diminuição da sensação de rigidez mandibular matinal (SHIM et al., 2014).

Por outro lado, Ondo *et al.* (2018) através de exame polissonográfico observaram uma redução significativa no número de eventos de RMMA em seu estudo, de $9,18 \pm 8,48$ /h para $6,95 \pm 7,04$ /h e no tempo total de bruxismo do sono $13,13 \pm 11,13$ para $10,32 \pm 10,23$ s/h nos pacientes em estudo, enquanto o grupo placebo experienciou o aumento do número de eventos de $4,63 \pm 3,45$ /h para $10,65 \pm 9,57$ /h e o tempo total de bruxismo do sono aumentou de $7,26 \pm 6,26$ para $18,8 \pm 21,70$ s / h. Além disso, resultados satisfatórios para a escala de impressões clínicas globais (CGI) favoreceram o grupo da BoNT-A em detrimento do placebo.

Além de grupos placebo e controle, a eficácia da toxina também foi comparada com a terapia padrão ouro para o manejo do bruxismo. Um estudo recente que comparou e combinou o efeito da BoNT-A com placas oclusais concluiu que houve diminuição significativa nos escores VAS (*Visual Analog Scale*) e OBC (*Oral Behaviors Checklist*) para dor secundária ao bruxismo e efeitos dos hábitos parafuncionais orais, depois do tratamento com ambas as terapias, no entanto a utilização da toxina isolada e a associação com placa oclusal mostrou maior redução que o uso isolado de placa oclusal, em avaliações sete dias, três e seis meses após o início do controle. A placa oclusal mostrou-se útil após seis meses de uso regular (YURTTUTAN; SANCAK; TÜZÜNER, 2019).

Semelhante a isso, Al-Wayli (2016) avaliou a eficácia da toxina comparando dois grupos com outros métodos de tratamento. O primeiro recebeu injeções de BoNT-A após não ser responsivo aos tratamentos conservadores e o segundo recebeu tratamento com métodos convencionais, que incluíam o uso de estratégias comportamentais, garantia de explicação

detalhada da natureza do bruxismo, placas oclusais e medidas farmacológicas. O estudo mostrou que os escores pós-operatórios de dor associada ao bruxismo tiveram uma diferença significativa entre os dois grupos. Na terceira semana, o escore médio de dor para o grupo tratado com BoNT-A segundo a VAS foi de $4,6 \pm 0,58$ e $5,4 \pm 0,58$ para o grupo em tratamento convencional. No decorrer dos meses os escores continuaram a diminuir, chegando a $0,2 \pm 0,51$ ao final de seis meses para o grupo de interesse e $2,1 \pm 0,74$ para o grupo em tratamento convencional.

Segundo Anand e Juneja (2021) pacientes com bruxismo do sono refratário perceberam o início do efeito da toxina entre três e cinco dias após as aplicações. Semelhante a isso, Kef (2021) conseguiu avaliar o tempo total de ação terapêutica da BoNT-A, em seu estudo envolvendo pacientes com otalgia secundária ao bruxismo. Após a administração do fármaco, os indivíduos foram acompanhados e avaliados por meio da pontuação VAS durante seis meses. Quando comparados com os escores VAS pré-operatórios, foi observado uma diminuição significativa da dor secundária após as aplicações no primeiro, segundo e quarto mês. Segundo o autor a toxina manteve seu efeito em média $99,30 \text{ dias} \pm 11,32 \text{ dias}$, esse achado foi compatível com os dados de outros autores que observaram redução dos benefícios entre um período de quatro a seis meses após as injeções (ASUTAY et al., 2017; ANAND; JUNEJA, 2021; SEWANE et al., 2017; SILVA et al., 2020).

Por conseguinte, a utilização da BoNT-A para o controle do bruxismo se mostrou eficaz na redução da hiperatividade muscular, redução da força de contração e melhora da sintomatologia dolorosa associada ao bruxismo. Quando a toxina foi comparada com os métodos convencionais de controle, obteve bons resultados quando associada ao uso de placas oclusais ou utilizada de forma isolada para bruxismo refratário a esses tratamentos. No entanto, a literatura não está clara com relação a diminuição do tempo e número de eventos de bruxismo.

4.2 EFEITOS ADVERSOS

Apenas cinco estudos relataram complicações e efeitos adversos após as injeções, na maioria dos casos as aplicações foram bem toleradas e não houveram efeitos indesejáveis significativos. Mkhitaryan e Alcolea (2020) mencionaram fadiga muscular e dor com maior frequência em seus pacientes. A duração da sensação de fadiga foi de 5 a 20 dias, com melhora e recuperação com o decorrer do tempo. A dor foi relatada em 7% dos participantes, com

duração média de menos de dois dias. Equimoses e edema ocorreram em menor frequência, em 6% e 3% dos pacientes, respectivamente, com resolução das primeiras em um período de quatro a dez dias e menos de dois dias para o edema.

Além disso, dor nos pontos de injeção (ASUTAY *et al.* 2017) mudanças cosméticas no sorriso (ONDO *et al.*, 2018; YURTTUTAN; SANCAK; TÜZÜNER, 2019) e dificuldades mastigatórias também foram observadas (SHIM *et al.*, 2014).

4.3 PROTOCOLO DE APLICAÇÃO

Na literatura revisada, a falta da definição de um protocolo de aplicação padrão da BoNT-A, resultou em protocolos de aplicação diversos. Grande parte dos estudos utilizaram a toxina botulínica da marca BOTOX® (Allergan, Irvine, CA) que se apresenta em um frasco-ampola contendo 50, 100 ou 200 unidades de toxina botulínica, albumina humana e cloreto de sódio ou na forma de pó liofilizado à vácuo estéril que necessita ser diluído em solução salina. Marcas como NABOTA® (Daewoong Pharmaceutical, Seoul, South Korea), Dysport® (Ipsen Ltd, Slough, UK), Neuronox® (Medytox Inc., Seoul, South Korea) e Azzalure® (Galderma AS) foram utilizadas com menor frequência.

Yurttutan, Sancak e Tüzüner (2019) propuseram que previamente as injeções o paciente deve ser posicionado com o plano de frankfurt paralelo ao solo e a pele deve ser limpa com iodopovidona, uma solução tópica anti-séptica a base de iodo e polivinilpirrolidona.

As doses de aplicação apresentaram variações entre a literatura selecionada, de acordo com as necessidades dos pacientes, as concentrações mais utilizadas variaram entre 1 U / 0,1 ml (YURTTUTAN; SANCAK; TÜZÜNER, 2019; KEF, 2021) e 5 U / 0,1 ml (SHIM *et al.*, 2020; ASUTAY *et al.*, 2017; SHIM *et al.*, 2014; ANAND; JUNEJA, 2021) e foram realizadas bilateralmente nos principais músculos mastigatórios: masseter e temporal. Para os músculos masseteres a menor e maior dose aplicada em cada músculo foram de 15U e 150U de toxina respectivamente, enquanto os músculos temporais receberam aplicações que variaram entre 12,5U e 100U cada. Parte das injeções foram executadas utilizando seringas de insulina com agulhas de calibre 30 (YURTTUTAN; SANCAK; TÜZÜNER, 2019; ASUTAY *et al.*, 2017; ANAND; JUNEJA, 2021). Entretanto, seringas genéricas também foram utilizadas com agulhas de calibres variáveis. Vale ressaltar que a toxina deve ser armazenada em *freezer* a uma temperatura de - 5°C ou inferior, ou em geladeira entre 2° e 8° C e utilizado até 24 horas após a diluição (ALLERGAN, 2014). E que ao preparar a solução de BoNT-A, o frasco deve ser girado

muito lentamente, como se estivesse rolando dentro da mão, pois quando o frasco é agitado com muita força e vigor, a estrutura natural da toxina se deteriora e sua eficácia diminui (KEF, 2021).

A tabela a seguir resume o protocolo de aplicação utilizado por cada estudo:

The Evaluation of the Clinical Effects of Botulinum Toxin on Nocturnal Bruxism	Estudo clínico retrospectivo.	Asutay et al., 2017	Botox, Allergan, Inc., Irvine, CA, USA	100U/2ml	M: 20U/L	Não	1	Origem, inserção, partes anterior e posterior do músculo
Onabotulinum toxin-A injections for sleep bruxism	Ensaio clínico duplo cego control. plac.	Ondo et al., 2018	Botox, Allergan, Inc., Irvine, CA, USA	100U/ml	M: 60U/L T: 40U/L	Não	1	M: Dois pontos T: Três pontos De acordo com a palpação
Which Treatment Is Effective for Bruxism: occlusal splints or botulinum toxin?	Estudo prospetivo rand. simples cego	Yurttutan, Sanca k, Tuzuner, 2019	Botox, Allergan, Inc., Irvine, CA, USA	100U/ml	M: 30U/L T: 15U/L	Não	1	Cinco pontos no músculo M e três em T, com base na palpação da área mais proeminente do músculo
Botulinum Toxin Therapy for Managing Sleep Bruxism: a randomized and placebo controlled trial	Ensaio clínico rand. duplo cego control. plac.	Shim et al., 2020	Nabota, prabotulinum toxin A; Daewoong Pharmaceutical, Seoul, Coreia	100U/2ml	M: 25U/L	Não	1	Dois pontos no centro do terço médio do músculo separados por 2 cm.
Continua								

Effect of botulinum toxin treatment in patients with bruxism and orofacial pain - randomized double-blind clinical trial	Ensaio clínico rand.	Silva et al., 2020	Botox, Allergan Pharmaceuticals LTDA, Dublin, Irlanda	-	M: 20U/L T: 5U/L	Não	1	M: Área do músculo T: Feixe anterior do músculo
Prospective clinical study and ultrasound assessment in patients with bruxism treated with botulinum toxin	Estudo clínico prosp. long.	Mkhi-taryan ; Alcolea, 2020	Azzalure, Galderma SA, Madrid	125U/ml	M: 35-85U ao todo, dose determinada pelas medidas de ultrassom	Sim	1: 32 pac 2: 11 pac	Três pontos no terço inferior do músculo
Efficacy of botulinum toxin in the management of temporomandibular myofascial pain and sleep bruxism	Estudo clínico retrospectivo.	Hosgor; Altindis, 2020	Dysport; Ipsen, Paris, França	500U/2ml	M: 150U/L T: 100U/L	Não	1	M: 3 pontos T: 2 pontos Injeções de acordo com áreas de hiperatividade a palpação, com intervalos de 1cm entre eles.
Effectiveness of Onabotulinum Toxin-A in Treatment of Sleep Bruxism	Estudo clínico	Anand; Juneja, 2021	Botox, Allergan, Inc., Irvine, CA	100U/2ml	M: 20U/L	Não	48: 1 pac 4: 3 pac 2: 2 pac 1: 1 pac	Origem, inserção, partes anterior e posterior

Continua

Application of Botulinum Toxin in Patients with Secondary Otalgia Caused by Bruxism.	Estudo clínico prospc.	Kef, 2021	Dysport, Ipsen, Paris, França	100U/4ml	5U para músculos grossos 2,5U para músculos finos por ponto de aplicação	Não	1	M: 3 ou 4 pontos sob a linha traçada do lóbulo auricular até o canto da boca e atrás da linha traçada perpendicular a esta linha da borda muscular anterior T: 4 ou 5 pontos Anteriores as linhas desenhadas a partir da lateral da sobrancelha e perpendicular a esta.
--	------------------------	-----------	-------------------------------	----------	--	-----	---	--

Legenda: U: Unidades; U/L: Unidades por lado; ml: Mililitro; cm: Centímetros; M: Masseter; T: Temporal; T.A: Temporal anterior; pac: Paciente

Fim da tabela.

4.4 VANTAGENS E DESVANTAGENS

Segundo Yurttutan, Sancak e Tuzuner (2019) a BoNT-A pode ser usada como uma alternativa às modalidades de tratamento conservador para bruxismo devido ao efeito potencial na atividade muscular. As placas oclusais podem ser difíceis de usar regularmente e requerem adesão a longo prazo. Em contraste, o controle com BoNT-A requer um compromisso de curto prazo e não requer a colaboração do paciente. Além disso, a BoNT-A pode ser administrada em pacientes com apneia do sono, pois a sua utilização não interfere nos eventos respiratórios (ONDO *et al.*, 2018).

A principal desvantagem dessa terapia é o alto custo do medicamento em comparação com os tratamentos conservadores (YURTTUTAN; SANCAK; TÜZÜNER, 2019), além da possibilidade de desenvolvimento dos efeitos adversos citados anteriormente.

5 DISCUSSÃO

Na literatura diversa, quando se comparou a utilização da BoNT-A com tratamentos conservadores (placas oclusais) os resultados mostraram que o uso da BoNT-A foi tão eficaz quanto as placas oclusais para redução da dor secundária ao bruxismo (KAYA; ATAUGLU, 2021). Nesta revisão, foi observado que a toxina além de obter bons resultados no manejo do bruxismo para a dor secundária, também obteve diferenças estatisticamente significativas entre os dois modelos de terapia, favorecendo o uso da BoNT-A.

As indicações da utilização da BoNT-A não foram bem estabelecidas nos estudos revisados, no entanto, estas parecem se voltar para pacientes com bruxismo refratário às terapias convencionais conservadoras, uma vez que, quando estas foram comparadas ambas se mostraram eficazes para o controle do bruxismo e redução da dor secundária. E dado a possibilidade de efeitos adversos e o alto custo da terapia com BoNT-A, os tratamentos conservadores devem ser preferidos (MACHADO et al., 2011).

Outra limitação dos artigos estudados é a falta de padronização nos protocolos clínicos de injeção da toxina. A diversidade de doses indicadas, localização dos pontos de injeções e músculos infiltrados, dificulta a comparação dos resultados entre os artigos, uma vez que diferenças nesses aspectos podem influenciar a avaliação final da eficácia da toxina. Kef (2021) utilizou entre 15U - 20U e 10U - 12,5U de toxina para cada lado nos músculos masseter e temporal respectivamente, enquanto Hosgor e Altindis (2020) injetaram 150U e 100U para cada masseter e temporal. Ambos os estudos mostraram resultados positivos a favor do uso da toxina, mas a falta de consenso sobre a dose indicada pode ser um fator limitador da utilização em ambiente clínico.

A maioria dos estudos utilizou doses baixas de aplicação entre 20U e 30U por lado em cada músculo, resultando em menos ou 100U aplicadas ao todo. Segundo Long et al., (2012) injeções de toxina botulínica com dosagem abaixo de 100U são consideradas seguras em pacientes saudáveis. No entanto, nesta revisão efeitos adversos transitórios como dor no local de injeção, fadiga muscular, dificuldades mastigatórias e alterações no sorriso foram observados em estudos que utilizaram dosagens dentro do intervalo proposto.

Além disso, nenhum dos artigos pesquisados indicou a profundidade em que a agulha deve ser inserida nos músculos. A falta dessa informação deixa a dúvida se o local de deposição da toxina seria na profundidade do músculo ou em sua parte mais superficial, e ainda abre espaço para questionar se mesmo a toxina estaria sendo injetada no músculo e não em outra região, como as camadas da pele. Sewane et al. (2017) e Mkhitarian, Alcolea, (2020) utilizaram a ultrassonografia como auxiliar no momento das aplicações para constatar a injeção nos

músculos, evitar a deposição da toxina em locais indesejáveis e repercussões adversas ao efeito esperado. A utilização da ultrassonografia se mostrou valiosa nos estudos relatados.

A polissonografia é considerada o padrão ouro para diagnóstico de bruxismo do sono (LAVIGNE; ROMPRE; MONTPLAISIR, 1996), porém a sua utilização é escassa em detrimento do alto custo e dificuldades de manejo do equipamento (MANFREDINI et al. 2014). Nos artigos estudados apenas três utilizaram a polissonografia para avaliar a eficácia da toxina, no entanto os resultados obtidos foram divergentes entre dois deles (SHIM *et al.* 2020; ONDO *et al.* 2018). A possível explicação para tais divergências são as diferenças metodológicas aplicadas a esses estudos, Shim *et al.* (2020) injetaram a BoNT-A apenas nos músculos masseteres enquanto Ondo *et al.* (2018) aplicaram em masseteres e temporais. Além disso, os dados da pesquisa de Ondo não foram submetidos a análise estatística.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por conseguinte, a BoNT-A parece ser eficaz no controle do bruxismo para diminuição da força de contração muscular, espessura e hiperatividade muscular, modulação da atividade elétrica dos músculos mastigatórios e consequentemente a redução da dor secundária ao bruxismo. Não é possível confirmar a sua ação sobre a gênese do bruxismo, pois os estudos mostraram resultados divergentes sobre esse aspecto, sendo necessário novos estudos para que essa dúvida seja esclarecida.

7 REFERÊNCIAS

ALLERGAN, Botox® - Bula para o profissional, 2014. Disponível em: https://allergan-web-cdn-prod.azureedge.net/allerganbrazil/allerganbrazil/media/allergan-brazil/bula-botox-profissional-v07_15.pdf. Acesso em: 24 ago 2021.

AL-WAYLI, H. Treatment of chronic pain associated with nocturnal bruxism with botulinum toxin. A prospective and randomized clinical study. **Journal Of Clinical And Experimental Dentistry**, [S.L.], p. 0, 2016.

AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE. **International Classification of Sleep Disorders**. 3. ed. Darien: Academy American of Sleep Medicine, 2014. 383 p.

AMEUNIER, F. R.; LISK, G.; SESARDIC, D.; DOLLY, J. O. Dynamics of motor nerve terminal remodeling unveiled using SNARE-cleaving botulinum toxins: the extent and duration are dictated by the sites of snap-25 truncation. **Molecular And Cellular Neuroscience**, [S.L.], v. 22, n. 4, p. 454-466, abr. 2003.

ANAND, K. S.; JUNEJA, A. Effectiveness of Onabotulinum Toxin-A in Treatment of Sleep Bruxism. **Mar Neurology**, [S. L.], v. 2, n. 1, p. 1-6, fev. 2021.

ASUTAY, F.; ATALAY, Y.; ASUTAY, H.; ACAR, A. H.. The Evaluation of the Clinical Effects of Botulinum Toxin on Nocturnal Bruxism. **Pain Research And Management**, [S.L.], v. 2017, p. 1-5, 2017.

CANALES, G. T.; CÂMARA-SOUZA, M. B.; AMARAL, C. F.; GARCIA, R. C. M. R.; MANFREDINI, D. Is there enough evidence to use botulinum toxin injections for bruxism management? A systematic literature review. **Clinical Oral Investigations**, [S.L.], v. 21, n. 3, p. 727-734, 2 mar. 2017.

DINIS-OLIVEIRA, R. J.; CALDAS, I.; CARVALHO, F.; MAGALHÃES, T. Bruxism after 3,4-methylenedioxymethamphetamine (ecstasy) abuse. **Clinical Toxicology**, [S.L.], v. 48, n. 8, p. 863-864, jun. 2010.

ELLA, B. et al. Bruxism in Movement Disorders: a comprehensive review. **Journal Of Prosthodontics**, [S.L.], v. 26, n. 7, p. 599-605, 14 abr. 2016.

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**, [S.L.], v. 152, n. 9, p. 1988-1996, set. 2011.

GUNGORMUS, Z; ERCIYAS, K. Evaluation of the Relationship between Anxiety and Depression and Bruxism. **Journal Of International Medical Research**, [S.L.], v. 37, n. 2, p. 547-550, mar. 2009.

HOSGOR, H.; ALTINDIS, S. Efficacy of botulinum toxin in the management of temporomandibular myofascial pain and sleep bruxism. **Journal Of The Korean Association Of Oral And Maxillofacial Surgeons**, [S.L.], v. 46, n. 5, p. 335-340, 31 out. 2020.

KAMPE, T. et al. Personality traits in a group of subjects with long-standing bruxing behaviour. **Journal Of Oral Rehabilitation**, [S.L.], v. 24, n. 8, p. 588-593, ago. 1997.

KAYA, D.; ATAUGLU, H. Botulinum toxin treatment of temporomandibular joint pain in patients with bruxism: a prospective and randomized clinical study. **Nigerian Journal Of Clinical Practice**, [S.L.], v. 24, n. 3, p. 412, 2021.

KEF, K. Application of Botulinum Toxin in Patients with Secondary Otagia Caused by Bruxism. **Journal Of Pain Research**, [S.L.], v. 14, p. 1051-1059, abr. 2021.

LACY, D.B.; STEVENS, Raymond C. Sequence homology and structural analysis of the clostridial neurotoxins. **Journal Of Molecular Biology**, [S.L.], v. 291, n. 5, p. 1091-1104, set. 1999.

LAVIGNE, G.J.; ROMPRE, P.H.; MONTPLAISIR, J.y.. Sleep Bruxism: validity of clinical research diagnostic criteria in a controlled polysomnographic study. **Journal Of Dental Research**, [S.L.], v. 75, n. 1, p. 546-552, jan. 1996.

LAVIGNE, G. J.; KHOURY, S.; ABE, S.; YAMAGUCHI, T.; RAPHAEL, K.. Bruxism physiology and pathology: an overview for clinicians. **Journal Of Oral Rehabilitation**, [S.L.], v. 35, n. 7, p. 476-494, jul. 2008.

LEW, M. F.. Review of the FDA-Approved Uses of Botulinum Toxins, Including Data Suggesting Efficacy in Pain Reduction. **The Clinical Journal Of Pain**, [S.L.], v. 18, n. , p. 142-146, nov. 2002.

LOBBEZOO, F. *et al.* Striatal D2 Receptor Binding in Sleep Bruxism: a controlled study with iodine-123-iodobenzamide and single-photon-emission computed tomography. **Journal Of Dental Research**, [S.L.], v. 75, n. 10, p. 1804-1810, out. 1996.

LOBBEZOO, F.; ZAAG, J. van Der; NAEIJE, M.. Bruxism: its multiple causes and its effects on dental implants - an updated review*. **Journal Of Oral Rehabilitation**, [S.L.], v. 33, n. 4, p. 293-300, abr. 2006.

LOBBEZOO, F.; ZAAG, J. D.; VAN SELMS, M. K. A.; HAMBURGER, H. L.; NAEIJE, M.. Principles for the management of bruxism. **Journal Of Oral Rehabilitation**, [S.L.], v. 35, n. 7, p. 509-523, jul. 2008.

LOBBEZOO, F.; AHLBERG, J.; RAPHAEL, K. G.; WETSELAAR, P.; GLAROS, A. G.; KATO, T.; SANTIAGO, V.; WINOCUR, E.; LAAT, A. de; LEEUW, R. de. International consensus on the assessment of bruxism: report of a work in progress. **Journal Of Oral Rehabilitation**, [S.L.], v. 45, n. 11, p. 837-844, 21 jun. 2018.

LONG, H.; LIAO, Z.; WANG, Y.; LIAO, L.; LAI, W. Efficacy of botulinum toxins on bruxism: an evidence-based review. **International Dental Journal**, [S.L.], v. 62, n. 1, p. 1-5, fev. 2012.

MACHADO, E.; MACHADO, P.; CUNALI, P. A.; FABBRO, C. Bruxismo do sono: possibilidades terapêuticas baseadas em evidências. **Dental Press J Orthod**, [s. l], v. 16, n. 2, p. 58-64, mar. 2011.

MANFREDINI, D.; AHLBERG, J.; CASTROFLORIO, T.; POGGIO, C. E.; GUARDANARDINI, L.; LOBBEZOO, F.. Diagnostic accuracy of portable instrumental devices to measure sleep bruxism: a systematic literature review of polysomnographic studies. **Journal Of Oral Rehabilitation**, [S.L.], v. 41, n. 11, p. 836-842, 8 jul. 2014.

MANFREDINI, D.; AHLBERG, J.; AARAB, G.; BRACCI, A.; DURHAM, J.; ETTLIN, D.; GALLO, L. M.; KOUTRIS, M.; WETSELAAR, P.; SVENSSON, P. Towards a Standardized Tool for the Assessment of Bruxism (STAB)—Overview and general remarks of a multidimensional bruxism evaluation system. **Journal Of Oral Rehabilitation**, [S.L.], v. 47, n. 5, p. 549-556, 17 fev. 2020.

MATAK, I.; BÖLCSKEI, K.; BACH-ROJECKY, L.; HELYES, Z. Mechanisms of Botulinum Toxin Type A Action on Pain. **Toxins**, [S.L.], v. 11, n. 8, p. 459, 5 ago. 2019.

MKHITARYAN, L; ALCOLEA, J. M. Prospective clinical study and ultrasound assessment in patients with bruxism treated with botulinum toxin. **Aesthetic Medicine**, [s. l], v. 6, n. 3, p. 13-22, set. 2020.

OKESON, J. P. The effects of hard and soft occlusal splints on nocturnal bruxism. **The Journal Of The American Dental Association**, [S.L.], v. 114, n. 6, p. 788-791, jun. 1987.

ONDO, W. G.; SIMMONS, J. H.; SHAHID, M. H.; HASHEM, V.; HUNTER, C.; JANKOVIC, J. Onabotulinum toxin-A injections for sleep bruxism. **Neurology**, [S.L.], v. 90, n. 7, p. 559-564, 17 jan. 2018.

PENG, H. L. P.; PENG, J. H.. Complications of botulinum toxin injection for masseter hypertrophy: incidence rate from 2036 treatments and summary of causes and preventions. **Journal Of Cosmetic Dermatology**, [S.L.], v. 17, n. 1, p. 33-38, 18 dez. 2017.

SELLIN, L. C.; THESLEFF, S. Pre- and post-synaptic actions of botulinum toxin at the rat neuromuscular junction. **The Journal Of Physiology**, [S.L.], v. 317, n. 1, p. 487-495, 1 ago. 1981.

SEWANE, S.; JADHAO, V.; LOKHANDE, N.; HABBU, S.; DONGARE, S.; GOYAL, N. Efficacy of botulinum toxin in treating myofascial pain and occlusal force characteristics of masticatory muscles in bruxism. **Indian Journal Of Dental Research**, [S.L.], v. 28, n. 5, p. 493, 2017.

SHIM, Y. J.; LEE, M. K.; KATO, T.; PARK, H. U.; HEO, K.; KIM, S. T. Effects of Botulinum Toxin on Jaw Motor Events during Sleep in Sleep Bruxism Patients: a polysomnographic evaluation. **Journal Of Clinical Sleep Medicine**, [S.L.], v. 10, n. 03, p. 291-298, 15 mar. 2014.

SHIM, Y. J.; LEE, H. J.; PARK, K. J.; KIM, H. T.; HONG, Il H.; KIM, S. T. Botulinum Toxin Therapy for Managing Sleep Bruxism: a randomized and placebo-controlled trial. **Toxins**, [S.L.], v. 12, n. 3, p. 168, 9 mar. 2020.

SILVA, M. C. P.; RODRIGUES, C. M. C.; FIGUEIREDO, C. E.; REIS, D. C. S.; ALMEIDA, V. L.; CARDOSO, S. V.; MACHADO, A. C.; SOARES, P. V.; PARANHOS, L. R. Effect of botulinum toxin treatment in patients with bruxism and orofacial pain - randomized double-blind clinical trial. **Research, Society And Development**, [S.L.], v. 9, n. 9, p. 1-2, 13 set. 2020.

SIMPSON, L. L. Botulinum Neurotoxin and Tetanus Toxin. **Academic Press**, San Diego. 1989.

TAN, E. K.; JANKOVIC, J. Treating severe bruxism with botulinum toxin. **The Journal Of The American Dental Association**, [S.L.], v. 131, n. 2, p. 211-216, fev. 2000.

WINOCUR, E. *et al.* Drugs and Bruxism: a critical review. **Journal Of Orofacial Pain**, [s. l], v. 17, n. 2, p. 99-111, 2003.

YURTTUTAN, M. E.; SANCAK, K. T.; TÜZÜNER, A. M. Which Treatment Is Effective for Bruxism: occlusal splints or botulinum toxin? **Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery**, [S.L.], v. 77, n. 12, p. 2431-2438, dez. 2019.