



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

Faculdade de Odontologia
Câmpus de Araçatuba

Giovanna Taipina Benini

**O USO DA TOXINA BOTULÍNICA NO TRATAMENTO DA DTM
MUSCULAR**

**Araçatuba – São Paulo
2020**

Giovanna Taipina Benini

**O USO DA TOXINA BOTULÍNICA NO TRATAMENTO DA DTM
MUSCULAR**

Trabalho Científico, como parte dos requisitos para obtenção do título de bacharel em Odontologia na Faculdade de Odontologia de Araçatuba Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

Orientadora: Profa. Dra. Karina Helga Turcio de Carvalho

**Araçatuba – São Paulo
2020**

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer,

Minha família, principalmente meus pais Eduardo e Silvana, sem eles nada disso teria sido possível. Só tenho a agradecer por toda luta, trabalho, dedicação, carinho, atenção que sempre me deram e por tanto acreditarem no meu sonho, essa conquista também é deles.

Às minhas amigas, que desde o primeiro ano fizeram de Araçatuba minha segunda casa, tornando meus dias mais alegres e a graduação mais leve.

À minha companheira de apartamento, Julia Reis, que desde o terceiro ano de faculdade sempre esteve ao meu lado, independentemente de qualquer coisa, dividindo a vida universitária comigo e se tornando uma pessoa que quero levar pra vida toda.

À minha melhor amiga Luisa, que se faz presente na minha vida desde criança, e sempre esteve ao meu lado nos momentos bons e ruins.

À professora Karina, que me recebeu de braços abertos como orientanda e se mostrou uma excelente profissional, sempre muito atenciosa e generosa, buscando me passar o máximo de conhecimento sobre o tema e me acompanhando como ninguém durante meu Trabalho de Conclusão de Curso.

A todos os servidores da FOA UNESP, que tornam da sua maneira, essa instituição única e de excelência, contribuindo para a formação de profissionais excepcionais.

A todos que de alguma forma acrescentaram algo na minha vida durante estes 5 anos incríveis de graduação.

EPÍGRAFE

“Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas, mas ao tocar uma alma humana, seja apenas outra alma humana.”

Carl Jung

UTILIZAÇÃO DA TOXINA BOTULÍNICA NO TRATAMENTO DA DTM MUSCULAR

Giovanna Taipina Benini

RESUMO

A disfunção temporomandibular pode ser definida como um grupo de doenças que acometem os músculos mastigatórios e estruturas adjacentes. Alguns métodos são utilizados como tratamento para eliminar a dor em pacientes com disfunção temporomandibular (DTM), tais como relaxantes musculares de ação sistêmica, placas interoclusais, ajustes oclusais e fisioterapia. Estes, em alguns casos não promovem a melhora desejada, tornando alguns casos refratários aos tratamentos conservadores. Atualmente, tem se tornado cada vez maior o interesse pelo uso da toxina botulínica para o tratamento das DTMs por sua ação paralizante em alguns grupos de fibras musculares, impedindo a contração do músculo alvo, diminuindo assim as contrações contínuas, a fadiga e conseqüentemente a dor. Visto que a eficácia de sua utilização, bem como o seu mecanismo terapêutico ainda não estão completamente esclarecidos, o objetivo deste trabalho é apresentar uma revisão livre sobre o tema toxina botulínica e DTMs. Para isso, foi realizada uma pesquisa nas bases de dados “Bireme, Scielo, Pubmed/Medline,” utilizando as palavras-chave “toxina botulínica. mialgia, dor miofascial, dor muscular, tratamento”, além dos respectivos termos em inglês “botulinum toxin, myofascial pain, muscular pain, treatment”. Foram incluídos relatos de casos publicados, revisões de literatura, revisões sistemáticas e estudos clínicos em idioma inglês ou português. Foram selecionados 97 artigos de relato de caso, estudos experimentais e revisões na língua portuguesa e inglesa publicados nos últimos 37 anos.

Pode-se concluir que o uso de BTX-A nos músculos da mastigação diminuem sua função, o que pode reduzir o bruxismo. Entretanto, cuidados devem ser tomados quanto à indicação adequada de seu uso e o correto diagnóstico do

bruxismo e das desordens musculares, pois as dores musculares não dependem somente de hiperfunção muscular. Também é importante ressaltar, que alguns estudos demonstram possíveis efeitos adversos. As dores musculares, especialmente as crônicas envolvem mecanismos centrais ainda não totalmente conhecidos, por isto, condutas reversíveis e duradouras, de mudança de comportamento e reeducação do paciente ainda são a primeira linha de tratamento.

Palavras-chave: toxina botulínica; disfunção temporomandibular; tratamento.

USE OF BOTULINUM TOXIN IN THE TREATMENT OF MUSCLE TMD

Giovanna Taipina Benini

SUMMARY

Temporomandibular disorder can be defined as a group of diseases that affect the masticatory muscles and adjacent structures. Some methods are used as a treatment to eliminate pain in patients with temporomandibular joint dysfunction, such as systemic muscle relaxants, interocclusal plaques, occlusal adjustments, and physical therapy. These, in some cases do not promote improvement, making some cases refractory to conservative treatments. Currently, there has been an increasing interest in the use of BTX-A for the treatment of TMDs, which, due to its myorelaxative action, prevents the contraction of the target muscle, decreases as well as continuous contractions, fatigue and, consequently, pain. Since the effectiveness of its use, as well as its therapeutic mechanism, are not yet fully understood, the objective of this work is to present a free review on the topic of botulinum toxin and TMDs. For this, a search was carried out in the databases "Bireme, Scielo, Pubmed / Medline," using as keywords "botulinum toxin, myalgia, myofascial pain, muscle pain, treatment". Published case reports, literature reviews, systematic reviews and clinical studies in English or Portuguese were included. 97 case report articles, experimental studies and reviews in Portuguese and English published in the last 37 years were selected.

It can be concluded that the use of BTX-A in the masticatory muscles decreases its function, which can reduce bruxism. However, care must be taken as to the appropriate indication of its use and the correct diagnosis of bruxism and muscle disorders since muscle pain does not depend only on muscle hyperfunction. It is also important to note, that some studies demonstrate possible adverse effects. Muscle pain, especially chronic, involves mechanisms that are not yet fully known, which is why reversible and long-lasting behavioral changes and patient re-education are still the first line of treatment.

Palavras-chave: botulinum toxin; temporomandibular disorder; treatment.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Patogênese das DTMs.

Figura 2 - Substância cinzenta em pacientes com Doença de Crohn tratados e não tratados com BTX-A.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATM Articulação Temporomandibular

BTX A Toxina Botulínica tipo A

DTM Desordem Temporomandibular

MPS Mucopolissacaridose

SUMÁRIO

1. Introdução	11
2. Objetivo	13
3. Materiais e métodos	14
4. Revisão de literatura	14
4.1 Histórico da Toxina Botulínica	14
4.2 Mecanismo de ação.....	15
4.2.1 Ação Periférica.....	15
4.2.2 Ação Central.....	16
4.3 Toxina Botulínica nas DTMs	17
4.4 Toxina Botulínica no Bruxismo	19
5. Discussão	20
5.1 Efeitos Adversos	25
6. Conclusão	26
7. Referências Bibliográficas	26

1. INTRODUÇÃO

A desordem temporomandibular (DTM) é definida como um grupo de distúrbios envolvendo os músculos mastigatórios, articulações temporomandibulares (ATMs) e estruturas associadas, e os sintomas mais comuns incluem dor na face, nas ATMs, nos músculos mastigatórios e dor na cabeça e ouvidos (DE LEEUW R, & KLASSER GD, 2013), eles são amplamente prevalentes (CIANCAGLINI, & RADAELLI, 2001) em aproximadamente 10% a 15% das pessoas que apresentam a doença (ROLDAN-BARRAZA et al., 2014). Os sintomas mais proeminentes são a presença de dor e estalidos na articulação. (DAO, KNIGHT, & TON-THAT, 1998). Distúrbios temporomandibulares ocorrem devido a várias etiologias multifatoriais, tais como: gatilhos biológicos, ambientais, sociais, emocionais e cognitivos (GAUER, et al., 2015) e diversos conhecimentos interdisciplinares são necessários para o sucesso do tratamento (RACICH, 2018) (Figura 1).

Fatores como fadiga, depressão, ansiedade, estresse, distúrbios do sono, e um ritmo acelerado de vida podem afetar negativamente a psique humana, (BONJARDIM, et al., 2005) conseqüentemente, nestes pacientes a DTM muscular é observada com maior frequência (CALIXTRE, et al., 2014). Essa patologia é a maior causa da dor de origem não dentária que acomete a região orofacial (GONÇALVES, et al., 2011), sendo as condições musculoesqueléticas responsáveis por pelo menos 50% dos casos (REITER, et al., 2012; STOHLER, 1999). A DTM pode ser classificada como articular ou muscular (OKESON, 2007). Sua incidência varia em indivíduos com idade entre 20 e 40 anos, sendo duas vezes mais comum em mulheres do que em homens (MAIXNER, et al., 2011).

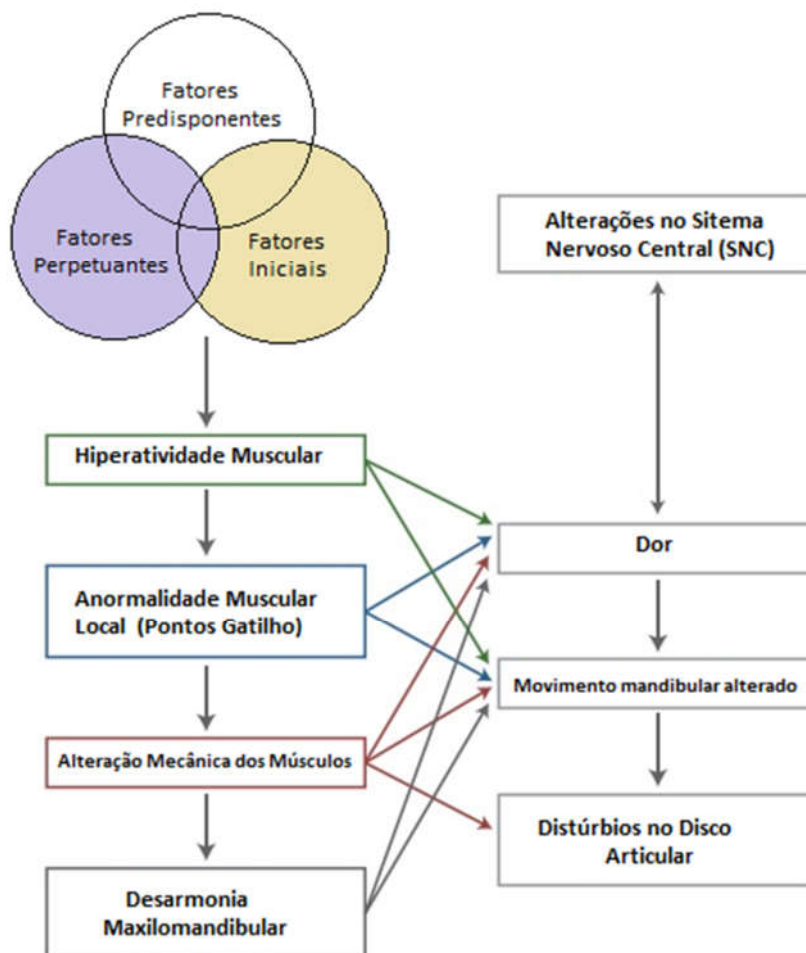
O diagnóstico é baseado na história da doença e na avaliação física do paciente (GAUER, et al., 2015), entretanto apenas 5% a 10% dos casos necessitam de tratamento e, 40% tem resolução espontânea dos sintomas (GAREFIS et al., 1994). Existem muitas formas de tratamento para esta disfunção, e inicialmente são aplicadas terapias não invasivas, como por exemplo: educação do paciente através de medidas adjuvantes, as quais incluem repouso mandibular, dieta suave, compressa quente e úmida e exercícios de alongamento passivo (MILORO et al.,

2012). Como alternativa terapêutica, a acupuntura é uma opção bastante utilizada, aliviando os sintomas através de uma analgesia de curto prazo em pacientes que sentem muita dor (CHO et al., 2010; LATOUCHE et al., 2010). O tratamento farmacológico também é muito comum, o uso de anti-inflamatórios não esteroidais e relaxantes musculares são recomendados inicialmente, e benzodiazepínicos podem ser prescritos em casos de cronicidade (GAUER et al., 2015).

Apesar da presença de várias modalidades terapêuticas, as placas oclusais ainda são amplamente utilizadas no tratamento das DTM. Aproximadamente 100 milhões de pessoas sofriam de DTM nos Estados Unidos e 3 milhões de placas oclusais eram feitas todos os anos nos anos 90 (PIERCE et al., 1995). No entanto, alguns estudos questionam a indicação de placas oclusais para tratar DTMs (EBRAHIN et al., 2012; ROLDÁN-BARRANZA et al., 2014; ALGABRI, ALQUTAIBI, 2017), uma vez que outras estratégias de tratamento parecem oferecer taxas de recuperação semelhantes e comparáveis qualidade de vida (KOKKOLA et al., 2018). Todavia as cirurgias, diferentemente, são raramente recomendadas como forma de tratamento, sendo apenas indicadas em casos onde há necessidade de correção de anormalidades anatômicas ou articulares e quando a dor e a limitação da função forem tão severas a ponto de prejudicar as atividades diárias (SCRIVANI et al., 2008).

Outro método que vem sendo bastante estudado como opção de tratamento das DTMs é o uso da toxina botulínica (BTX-A), sendo empregada mais comumente em casos de dor miofascial, a qual é caracterizada por dor específica aguda ou crônica que afeta um pequeno número de músculos e envolve pontos únicos ou múltiplos de "gatilho" que geralmente estão localizados em faixas estreitas nos músculos afetados (TRAVELL e SIMONS, 1983).

Figura 1 - Patogênese das DTMs.

Desordens Musculares

Fonte: Adaptado de Scrivani et al. (2008).

2. OBJETIVO

O presente trabalho tem como objetivo realizar uma revisão de literatura livre e discussão sobre o tema Toxina Botulínica como terapia para as DTMs musculares.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo destinou-se a realizar uma revisão de literatura realizada no primeiro semestre de 2020, com o objetivo de avaliar a utilização da BTX-A no tratamento da DTM muscular.

Para tanto, foi realizada uma pesquisa nas bases de dados “Bireme, Scielo, Pubmed/Medline,” utilizando as palavras-chave “toxina botulínica. mialgia, dor miofascial, dor muscular, tratamento”, além dos respectivos termos em inglês “botulinum toxin, myofascial pain, muscular pain, treatment”. Foram incluídos relatos de casos publicados, revisões de literatura, revisões sistemáticas e estudos clínicos em idioma inglês ou português. Foram selecionados 97 artigos de relatos de casos, estudos experimentais e revisões na língua portuguesa e inglesa publicados desde 1983 até 2019.

Após a seleção e leitura dos artigos, foram analisados os protocolos utilizados e os resultados obtidos em relação a melhora ou não da dor dos pacientes, com o intuito de verificar se o uso da BTX-A na terapêutica da dor é benéfico em comparação aos tratamentos convencionais e quais seus possíveis efeitos colaterais.

4. REVISÃO DE LITERATURA

4.1 Histórico da Toxina Botulínica

O primeiro pesquisador a apresentar evidências sobre a BTX-A foi o Justinus Kerner. No ano de 1817, foi o primeiro a referenciar o Botulismo. Já em 1946, os pesquisadores Dr. Edward J. Schantz e Dr. Erik A. Johnson em associação com o Dr. Carl Lamanna do laboratório de Fort Detrick obtiveram uma forma cristalina de BTX-A, sendo este método usado, posteriormente, pelo Dr. Edward Schantz em 1947, de forma a produzir a primeira amostra de Toxina Botulínica de possível utilização em humanos (COLHADO et al., 2009). Primeiramente sua utilização como forma terapêutica foi estudada em primatas por Scott no ano de 1973 e no final da década de 1970 foi introduzida como um agente terapêutico para o tratamento do estrabismo (SCHIFFMAN, et al 1990).

4.2 Mecanismo de Ação da Toxina Botulínica

4.2.1 Ação periférica

Sendo assim, atualmente, a neurotoxina empregada no tratamento da disfunção temporomandibular é a BTX-A, à qual é uma proteína de 150.000 Daltons produzida pela bactéria *Clostridium Botulinum*, e age sendo internalizada nos terminais nervosos colinérgicos pré-sinápticos, onde inibe a liberação do neurotransmissor acetilcolina, inibindo a contração muscular (AHNERTHILGER e BIGALKE, 1995). A paralisia clínica se inicia após 24h e se completa em até 2 semanas (PEREDA, et al., 2006) após a injeção da substância. Baseando-se em suas propriedades relaxantes musculares, a BTX-A tem sido utilizada para tratar uma variedade de condições musculares, incluindo espasticidade, distonia cervical e blefaroespasma. Segundo os pesquisadores, a paralisação progressiva dos músculos afetados pelo BTX-A parece permitir a descompressão de qualquer nervo aprisionado em pacientes com mucopolissacaridose (MPS) ou dor de espasmo muscular crônico e facilitar a fisioterapia. (FILLIPPI et al., 1993; ROSALES et al., 1996).

Após a injeção da BTX-A no músculo, o efeito esperado é o bloqueio da inervação da musculatura esquelética, através da redução da força de contração do músculo alvo, diminuindo a contratilidade e os movimentos distônicos. Este efeito é considerado permanente na placa neural, no entanto, com o passar do tempo (média de 3 a 6 semanas), poderá ocorrer uma recuperação da função neuromuscular, devido ao brotamento de novas fibras nervosas a partir do nervo original, que irão contornar a região neuromuscular bloqueada (DUTTON, 1996).

A terapêutica com a BTX-A vem sendo cada vez mais procurada por pacientes e profissionais da saúde, entretanto, atenção especial deve ser dada às situações que contra indicam seu uso. Ela é contraindicada para portadores de doenças neuromusculares, como: síndrome de Lambert Eaton (BRIN, 1991; DUTTON, 1996), doença autoimune adquirida, muitas vezes associada ao adenocarcinoma de pulmão; miastenia gravis (BRIN, 1991), distúrbio de transmissão neuromuscular associado com fraqueza e fadiga anormal ao exercício. Sendo assim, a liberação de acetilcolina no sítio pré-sináptico da placa neural,

nestes pacientes estará diminuída por ambas doenças. Pacientes que usam aminoglicosídeos e que possuem reações alérgicas à toxina também não podem utilizar a droga (FREUND & SCHWARTZ, 1998; FREUND et al., 1999), assim como mulheres grávidas e/ou em período de lactação (BRIN, 1991; FREUND & SCHWARTZ, 1998; FREUND et al., 1999).

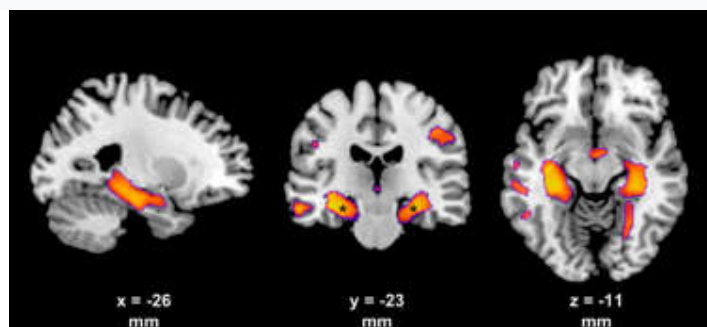
4.2.2 Ação Central

Além do efeito periférico e bem conhecido da BTX-A sobre a placa motora dos músculos, também é aceito que ela tem efeitos centrais que podem ser decorrentes do espalhamento hematogênico da substância e de um transporte retrógrado neural da toxina para o sistema nervoso central (SNC) ou ainda, por uma ação indireta devida a denervação e alterações no input aferente resultando em reorganização plástica do SNC (CURRA et al., 2009).

Experiências clínicas têm demonstrado que o enfraquecimento muscular gerado pela BTX-A não é consequência apenas da sua ação na junção neuromuscular, mas também em níveis espinhais e supra espinhais (WEISE et al., 2019), fazendo com que a paralisação muscular periférica possa não ser seu único efeito (HALLET, 2018). Em casos de síndromes espásticas, foi verificado que a injeção da BTX-A em um músculo também atuava em seu antagonista (MISCIO et al., 2004; VINTI et al., 2012), ou até mesmo em outro músculo não injetado (ESQUENAZI et al., 2008; CIONCOLONI et al., 2014). É interessante ressaltar que o alívio da dor ocorre antes da melhora na porção motora e dura mais tempo do que a fraqueza muscular promovida pela substância (RELJA et al., 2017), o que sugere que o alívio da dor ocorre por mecanismos adicionais sobre as fibras nervosas.

Uma quantidade crescente de estudos de neuroimagem humana, predominantemente em pacientes com distonia e espasticidade, indica mudanças cerebrais funcionais distintas, mas também estruturais induzido por injeções periféricas de BTX-A (WEISE, 2019). Diante desta teoria, sua ação periférica gera, indiretamente, uma reorganização cortical, pois ela diminui o input aferente primário do músculo o que levaria a alterações plásticas de curto e longo prazo no SNC. (WEISE, 2019; SHIMIZU et al., 2012) (Figura 2).

Figura 2 - Substância cinzenta em pacientes com Doença de Crohn tratados e não tratados com BoNT.



Fonte: Weise (2019).

Os estudos que demonstraram uma ação central da toxina botulínica, utilizam a BTX-A, porém é importante ressaltar que outros tipos de toxina vêm sendo comercializados. E apesar de todos os tipos de toxinas agirem na placa motora impedindo a liberação colinérgica, mais estudos com as diferentes toxinas precisam ser realizados (WEISE et al., 2019).

4.3 Toxina Botulínica nas DTMs

A BTX-A vem sendo cada vez mais utilizada como forma de tratamento de alterações dolorosas orofaciais, sendo indicada como método terapêutico em pacientes com DTMs dolorosas, deslocamento recorrente da ATM (DAELEN et al., 1997; MOORE & WOOD, 1997), bruxismo (FREUND & SCHWARTZ, 1998; FREUND et al., 1999; LINDERN, 2001), distonia oromandibular (BLITZER et al., 1989; JANKOVIC & ORMAN, 1987; JANKOVIC et al., 1990) e cefaleias primárias. Também estão sendo tratados com injeção de BTX-A os músculos mastigatórios, as dores de origem muscular que repercutem na ATM, com intuito de melhoria e alívio da dor (FREUND & SCHWARTZ, 1998; FREUND et al., 1999; LINDERN, 2001).

Seu emprego está cada vez mais recorrente por seu efeito miorrelaxante, que promove uma melhora significativa na dor apresentada. Segundo a teoria da síndrome dolorosa de disfunção miofascial, as dores dessa disfunção são ocasionadas por espasmos musculares derivados da hiperatividade, distensão ou contração do músculo. A dor, normalmente está localizada na área pré-auricular, sendo irradiada para a região temporal, frontal ou occipital, e pode apresentar-se como cefaleia, otalgia, zumbido nos ouvidos ou até mesmo dor de dente (AMANTÉA, 2003).

Connely et al, (2016) realizaram um estudo com militares dos estados unidos, os quais sofreram traumáticas experiências, a fim de analisar o papel terapêutico da BTX-A. Todos os indivíduos receberam tratamento único com um total de 100 unidades de BTX-A, que foi reconstituído com solução salina estéril (100 unidades / 4 ml de solução salina estéril). O BTX-A foi injetado no temporal bilateralmente e nos músculos masseteres. O grupo que apresentava bruxismo foi comparado ao grupo que não apresentava e notou-se que os portadores bruxismo tiveram uma probabilidade significativamente maior de se beneficiar com o tratamento com toxina botulínica. Assim como pacientes com comorbidades psiquiátricas relacionadas ao estresse, que também apresentaram bruxismo, foram significativamente mais beneficiados do que aqueles com comorbidades psiquiátricas relacionadas ao estresse, mas sem bruxismo.

Outro estudo a respeito do bruxismo, desta vez de Al-Wayli (2017), relata que a injeção de 20 UI de BTX-A no músculo masseter (bilateralmente) é um meio eficaz e seguro de intervenção em casos de dor miofascial crônica (moderada a grave) e dor na ATM associada a bruxismo. Todavia, diz que são necessários mais estudos para se chegar a uma conclusão definitiva sobre segurança e eficácia. Klein et al, (2014) cita que algumas complicações foram relatadas após a injeção da BTX-A nos músculos mastigatórios, sendo elas, dor muscular, dificuldades na mastigação, na fala e alterações faciais. Em pequena porcentagem também podem ocorrer respostas imunológicas, como formação de anticorpos e reações alérgicas na pele. Entretanto, são efeitos colaterais transitórios, geralmente com duração de 1 a 4 semanas após a injeção.

Andrew et al, (2013), realizaram um estudo a respeito do uso da BTX-A em músculos mastigatórios para o alívio de dores miofasciais, 62 pacientes foram selecionados, sendo a idade média de 41 anos e 79% dos pacientes eram mulheres. O músculo comumente injetado foi o masseter (76%), o qual foi ocasionalmente injetado junto com o temporal. Foram 20% de injeções no temporal e 4% no pterigoideo medial. No geral, 26 (43%) pacientes apresentaram melhora na dor de mais de 75%, 49 (76%) tiveram dor reduzida em mais de 25% e apenas 13 (24%) tiveram melhora mínima ou agravamento da dor. Foram relatados efeitos colaterais como incapacidade de sorrir e dificuldade na fala apenas na primeira semana após injeção. Considerou, portanto, que quando medidas conservadoras falham, a BTX-A é uma boa alternativa de tratamento de segunda linha para dor miofascial mastigatória.

Em um estudo de Mauro Porta (2000), foi comparado o uso da BTX-A e da metilprednisolona no tratamento da síndrome da dor miofascial e dor por espasmo muscular crônico. Nele constatou-se que o tratamento com BTX-A foi uma terapia eficaz para dor por espasmo muscular crônico e MPS, ao comparar-se com a terapia convencional com esteroides. Contudo, há necessidade de mais estudos para investigar o efeito do BTX-A e sua duração em populações maiores de pacientes que sofrem de MPS. Observou-se também que a reinjeção repetida pode acarretar uma resposta imune, ou seja, um desenvolvimento de anticorpos para o BTX-A resultando em falta de resposta, embora a incidência dessa reação seja muito baixa (provavelmente 4%).

4.4 Toxina Botulínica no Bruxismo

Além dos fatores etiológicos já citados para as DTMs, há também o bruxismo do sono, definido pela Classificação Internacional de Distúrbios do Sono como atividade estereotipada da musculatura da mandíbula, juntamente com o ranger ou apertar dos dentes, ações estas provocadas pela frequente e intensa contração dos músculos que atuam no fechamento da boca durante o sono (CLARKE et al., 1984; LAVIGNE et al., 2001). O bruxismo pode afetar apenas os músculos ou pode atuar na perpetuação de outras formas de DTMs, envolvendo danos às articulações (AZAM et al., 2015; MALCMACHER, 2015; MANFREDINI et al., 2015). Sua

fisiopatologia é pouco compreendida e frequentemente vista de perspectivas diferentes, incluindo problemas de alinhamento mecânico e dentários, perturbações da fisiologia do sono, anormalidades psiquiátricas e patologias do sistema nervoso central e periférico, incluindo distonia oromandibular (ELLA, et al. 2016; CARRA, et al. 2015; YAP, et al. 2016). Sendo uma desordem comum, tem prevalência de moagem dentária autorreferida de 5% a 8% na população adulta (CARRA et al., 2011; KATO et al., 2012). Quanto ao seu tratamento, além das formas convencionais como placas oclusais, fármacos (benzodiazepínicos ou L- dopa), e terapia físico- comportamental (YAP et.al., 2016; LOBBEZOO et al., 2008), avanços recentes mostraram que a redução da atividade muscular induzida pelo uso de BTX-A pode ser benéfica nestes casos (LONG et al., 2012), assim como outros autores também relataram que a aplicação intramuscular dessa toxina é um tratamento eficaz para a variedade de aflições de movimento (AOKI, 2005).

5. DISCUSSÃO

Artigos a respeito do uso da BTX-A, como forma alternativa no tratamento da DTM muscular dolorosa, foram selecionados e seus resultados discutidos neste trabalho. O estudo de Connely et al. (2016), no qual a BTX-A foi injetada no temporal bilateral e nos músculos masseteres, demonstrou que os voluntários que se beneficiaram do tratamento com a toxina foram os portadores de bruxismo, enquanto que aqueles que apresentavam dor sem bruxismo, não apresentaram melhoras significativas. Isto ressalta a importância de um adequado diagnóstico e conhecimento do paciente, pois o bruxismo nem sempre é o fator etiológico mais importante para as dores advindas das DTMs, pois fatores emocionais podem alterar de forma importante a modulação descendente de dor e gerar facilitação da dor, independentemente de estímulo periférico. Assim como pacientes com comorbidades psiquiátricas relacionadas ao estresse, que também apresentaram bruxismo, observou-se um benefício significativamente maior em comparação com aqueles com comorbidades psiquiátricas relacionadas ao estresse, mas sem bruxismo. Sendo assim a possível relação entre DTM e certos transtornos psiquiátricos, como Estresse Pós Traumático (TEPT) (ASMUNDSON, 2014;

GEISSER et al., 1996) e outros transtornos emocionais devem ser fatores a se considerar para a realização do plano de tratamento, que deve ser direcionado aos fatores etiológicos e não somente aos sintomas. Quanto aos fatores de risco sistêmicos, fibromialgia e doença articular degenerativa, não houve significância estatística na resposta, todos os grupos se beneficiaram da BTX-A, mas nenhuma diferença distinta foi encontrada entre esses fatores de risco. Outra característica importante para a realização do tratamento adequado é a identificação da origem dos sintomas, como dor na ATM, músculo ou ambos, houve uma tendência para o grupo de dor nas articulações qual foi mais beneficiado em comparação com os outros dois grupos. No entanto, não houve significância estatística, provavelmente devido ao pequeno tamanho da amostra.

Outro estudo a respeito do bruxismo e toxina, de Al-Wayli (2017), relata que a injeção de 20 UI de BTX-A no músculo masseter (bilateralmente) é um meio eficaz e seguro de intervenção em casos de dor miofascial crônica (moderada a grave) e dor na ATM associada a bruxismo. Todavia, diz que são necessários mais estudos para se chegar a uma conclusão definitiva sobre segurança e eficácia. Entretanto, é válido ressaltar que as dores crônicas envolvem mecanismos centrais e que na maioria das vezes não respondem a tratamentos periféricos e precisam de abordagens multidisciplinares como terapias emocionais, medicações de ação central entre outros (RENTON, 2017).

Klein et al, (2014) citam que algumas complicações foram relatadas após a injeção da BTX-A nos músculos mastigatórios, sendo elas, dor muscular, dificuldades na mastigação, na fala e alterações faciais. Em pequena porcentagem também podem ocorrer respostas imunológicas, como formação de anticorpos e reações alérgicas na pele, o que segundo os autores efeitos colaterais transitórios, geralmente com duração de 1 a 4 semanas após a injeção. Entretanto, pesquisadores tem demonstrado que a administração de toxina botulínica nos músculos mastigatórios, apesar de parecer reduzir o bruxismo temporariamente, pode acarretar efeitos adversos e os profissionais precisam se conscientizar disto (BEDDIS, PEMBERTON & DAVIES, 2018). Além destes fatores, é importante destacar que o bruxismo do sono tem sido associado a uma melhora na oxigenação de pacientes com apneia do sono, e isto significa que o bruxismo do sono pode ter um papel fisiológico na estabilização ou manutenção da passagem aérea na

respiração durante o sono (KHOURY et al., 2008) e a interrupção do bruxismo sem seu diagnóstico adequado pode ser prejudicial ao paciente. A atividade muscular durante o bruxismo do sono se inicia com a atividade dos músculos suprahióideos seguido da atividade dos músculos abaixadores da mandíbula, e podem ser responsáveis pela protrusão mandibular e conseqüentemente abertura da passagem aérea superior (LAVIGNE et al., 2008).

No estudo de Andrew et al, (2013), em músculos mastigatórios para o alívio de dores miofasciais, foram selecionados 62 pacientes, sendo a idade média 41 anos e 79% dos pacientes eram mulheres. O músculo comumente injetado foi o masseter (76%), o qual foi ocasionalmente injetado junto com o temporal. Foram 20% de injeções no temporal e 4% no pterigoideo medial. No geral, 26 (43%) pacientes apresentaram melhora na dor de mais de 75%, 49 (76%) tiveram dor reduzida em mais de 25% e apenas 13 (24%) tiveram melhora mínima ou agravamento da dor. Foram relatados efeitos colaterais como incapacidade de sorrir e dificuldade na fala apenas na primeira semana após injeção. Considerou portanto, que quando medidas conservadoras falham, a BTX-A é uma boa alternativa de tratamento de segunda linha para dor miofascial mastigatória, uma vez que outros fatores etiológicos para o desenvolvimento da dor devem ser considerados, pois o excesso de contração muscular não é o maior fator de dor muscular em todos os pacientes.

Foi analisado também um estudo de Mauro Porta (2000), onde foi comparado o uso da BTX-A e metilprednisolona para o tratamento da síndrome da dor miofascial e dor por espasmo muscular crônico. Nele constatou-se que o tratamento com BTX-A foi uma terapia eficaz para dor por espasmo muscular crônico e mucopolissacaridose (MPS), ao comparar-se com a terapia convencional com esteroides. Contudo, há necessidade de mais estudos para investigar o efeito do BTX-A e sua duração em populações maiores de pacientes que sofrem de MPS. Observou-se também que a reinjeção repetida pode acarretar uma resposta imune, ou seja, um desenvolvimento de anticorpos para o BTX-A resultando em falta de resposta, embora a incidência dessa reação seja muito baixa (provavelmente 4%).

Segundo Weise et al (2019), foram selecionados pacientes previamente tratados com BTX-A e durante pelo menos 12 semanas após seu último tratamento, uma investigação inicial foi realizada, período este onde o efeito clínico da BTX-A deveria ter minimizado. Os pacientes foram investigados cerca de 4 semanas após as injeções de BTX-A, no entanto em outro estudo (WEISE et al., 2018), foi relatada uma diferença de alteração na massa cinzenta entre pacientes que nunca foram tratados com BTX-A e pacientes tratados, sugerindo assim que os efeitos de curto e longo prazo desta toxina no sistema nervoso central podem ter sido confundidos em relatos anteriores. Ademais, pelo efeito nos fusos musculares intrafusais poderem durar mais do que nos fusos extrafusais, constata-se que 12 semanas após a última injeção pode não ser suficiente para total exclusão dos efeitos centrais da BTX-A (TROMPETTO et al., 2006). Estes resultados podem indicar que o mecanismo de ação ou fisiopatologia da dor nestes casos não é vinculado completamente à ação muscular. Ao utilizar a BTX-A nestes pacientes, há a diminuição do input aferente primário (periférico), ou seja, a dor advinda da hiperfunção muscular, havendo assim alterações plásticas de curto prazo. As respostas a longo prazo no Sistema Nervoso Central, por uma reorganização cortical, que propõe uma diminuição dos canais de íons e conseqüentemente uma melhora na percepção da dor ainda não é evidenciada cientificamente, o que faz com que estudos longitudinais, bem controlados a longo prazo precisem ser realizados, sobretudo quanto aos efeitos colaterais a longo prazo.

Visto que a redução da dor com a BTX-A aparece frequentemente após alguns dias da injeção, mesmo antes de reduzir a contração muscular excessiva, conclui-se que a harmonização da função muscular alterada pode não ser a única causa da redução da dor nesses pacientes, sendo o mecanismo analgésico da BTX-A muito mais complexo (GUYER, 1999). O enfraquecimento muscular pode não ser exclusivamente a consequência da ação da BTX-A na junção neuromuscular, mas também na coluna vertebral e níveis supra espinhais (KARP, 2012; COHEN et al., 1989). Novos estudos têm mostrado que após 48h da injeção intramuscular, a BTX-A atinge o cérebro e medula espinhal, podendo apresentar analgesia diretamente nos sistemas sensoriais nociceptivos (BENECKE et al., 1975). Sua especificidade para neurônios colinérgicos promove a inibição de outros neurotransmissores também, como a norepinefrina, e neuromediadores como a adrenalina, o peptídeo

relacionado ao gene da calcitona (PRGC) e a noradrenalina, justificando sua ação analgésica e anti-inflamatória. Além disso, suprime também a liberação de glutamato (envolvido na nocicepção periférica e no corno dorsal da medula espinal) e da substância P (neuropeptídeo envolvido na origem da dor e na inflamação neurogênica) (COLHADO et al., 2009; DRESSLER et al., 2005; AOKI, 2004).

Outro fator de grande relevância que deve ser analisado nos pacientes portadores de DTMs, é a modulação da dor. Estudos mostram que há diferenças entre os gêneros a respeito deste fator, indicando predominância de dor miofascial em mulheres grávidas, sugerindo que podem fazer parte da fisiopatologia deste distúrbio, os hormônios reprodutivos (DAO et al., 1998). Além disso, descobriu-se também que mulheres na pós-menopausa, fazendo uso de reposição hormonal de estrogênio, mostraram uma maior chance de apresentar DTM em relação às que não eram expostas a esta terapia (LERESCHE et al., 1997). Estudos mostram também que pacientes com dor miofascial apresentam níveis superiores de psicopatologias (KIGHT et al., 1999; EVERSOLE et al., 1985) em relação aos que apresentam disfunções articulares (LUNDEEN et al., 1987), mostrando predominância minimamente mais elevada de ansiedade, depressão e somatização nestes pacientes (DAHLSTROM, 1993), além de distúrbios de dor crônica e limiares de tolerância à dor alterados (ASMUND et al., 2009; BAIR et al., 2003; KAIN et al., 2000; LAUNTENBACHER et al., 1999 ; RHUDY et al., 2000). Ademais, estudos indicam que alterações nos sistemas reguladores de dor podem diminuir a capacidade de controle pelos sistemas endógenos (MAIXNER et al., 1995; FILLINGIM et al., 1996), e em pacientes que apresentam fibromialgia pode-se observar uma alteração no padrão de controle inibitório descendente de sinais nocivos (LAUNTENBACHER et al., 1997).

5.1 Efeitos Adversos

Em um estudo realizado por Kün-Darbois et al. (2015), a fim de averiguar alterações ósseas alveolares e condilares em ratos adultos após injeções de BTX-A, foram selecionados 15 ratos machos adultos e divididos em 2 grupos: grupo controle (CTRL) contendo 6 ratos e o grupo BTX contendo 9 ratos. Em ambos grupos foram realizadas injeções únicas nos músculos masseter e temporal direitos, no grupo BTX foi injetada toxina botulínica e no grupo CTRL solução salina. Após uma tomografia micro computada (microCT) verificou-se uma atrofia dos músculos alvo nos ratos do grupo BTX, e uma perda óssea significativa nas áreas condilar (35%) e alveolar (20%) direita. Além disso, uma metaplasia óssea hipertrófica também foi encontrada em todos os hemi mandibulares direitos do grupo BTX, e nenhuma no grupo CTRL. Essas alterações podem representar um fator de risco para fraturas em humanos em decorrência desta perda óssea mandibular significativa e importante.

Já no estudo de Matthys et al. (2015), o objetivo foi verificar se o tratamento com BTX-A afeta a cartilagem condilar de ratos e se a perda óssea na região mandibular – condilar é regionalmente específica. Para este estudo foram selecionados coelhos adultos do sexo feminino, divididos em 3 grupos onde todos receberam uma injeção unilateral no músculo masseter. O primeiro grupo, contendo 31 coelhos, recebeu uma injeção de BTX-A, o segundo, contendo 19 coelhos, recebeu uma injeção de solução salina, e o terceiro grupo, contendo 3 coelhos, não recebeu nenhuma injeção. Além disso, todos os grupos receberam injeção com bromodeoxiuridina (BrdU), um marcador de replicação. Após 4 ou 12 semanas os coelhos foram mortos e seus cêndilos analisados histologicamente. Os coelhos do grupo BTX-A apresentaram alta frequência de defeitos ósseos condilares mostrando severas alterações nos ossos cortical e trabecular, tanto do lado injetado quanto do não injetado, e observou-se perda óssea apenas do lado injetado. Já a espessura da cartilagem condilar, não se alterou, porém aumentou com o tempo. Quanto ao número de células em proliferação, no grupo BTX-A houve maior assimetria lateral associada aos defeitos condilares. Sendo assim, este estudo também mostra que a perda óssea após o uso de BTX-A nos músculos da mandíbula, pode ser um fator de risco para humanos.

6. CONCLUSÃO

Tendo em vista o presente estudo e a literatura a respeito do uso da BTX-A no tratamento das DTMs musculares, pode-se concluir que seu uso nos músculos mastigatórios diminui sua função, promovendo uma possível redução do bruxismo. Todavia, precauções devem ser tomadas quanto à indicação adequada de seu uso e o correto diagnóstico do bruxismo e das desordens musculares, pois as dores de origem muscular não são provocadas somente pela hiperfunção muscular. Também é importante ressaltar, que alguns casos demonstram possíveis efeitos adversos, sendo necessário mais estudos a fim de protocolar se esse tratamento seria o mais benéfico e indicado no tratamento das DTMs. As dores musculares, especialmente as crônicas envolvem mecanismos centrais ainda não totalmente conhecidos, por isto, condutas reversíveis e duradouras, de mudança de comportamento e reeducação do paciente ainda são a primeira linha de tratamento.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ahnert-Hilger G, Bigalke H. Molecular aspects of tetanus and botulinum neurotoxin poisoning. **Prog. Neurobiol** 46, 83-96, 1995.
2. Algabri, R. S., & Alqutaibi, A. Y. No Evidence Suggests that the Clinical Effectiveness of Conventional Occlusal Splints is Superior to That of Psychosocial Interventions for Myofascial Temporomandibular Disorders Pain. **J Evid Based Dent Pract.** 17(4), 399-401, 2017. doi: 10.1016/j.jebdp.2017.10.003.
3. Amantéa DV, Novaes AP, Campolongo GD, Pessoa de Barros T. A utilização da toxina botulínica tipo A na dor e disfunção temporomandibular. **JBA** 3(10), 170-3, 2003.
4. Aoki KR. Review of a proposed mechanism for the antinociceptive action of botulinum toxin type A. **Neurotoxicology** 26, 785-93, 2005.
5. Aoki KR. Botulinum toxin: a successful therapeutic protein. **Curr Med Chem** 11(23), 3085-92, 2004.
6. Asmundson GJ. The emotional and physical pains of trauma: contemporary and innovative approaches for treating co-occurring PTSD and chronic pain. **Depress Anxiety** 31, 717-20, 2014.
7. Asmundson, G.J.G., Katz, J. Understanding the co- occurrence of anxiety disorders and chronic pain: state-of-the-art. **Depress. Anxiety** 26 (10), 888-901, 2009.
8. Azam A, Manchanda S, Thotapalli S, Kotha SB. Botox Therapy in Dentistry: A Review. **J Int Oral Health** 7, 103-5, 2015.

9. Bair, M.J., et al. Cellular localization and distribution of the cloned mu and kappa opioid receptors in rat gastrointestinal tract. **Neuroscience** 81 (2), 579-591, 1997.
10. Beddis H, Pemberton M, Davies S. Sleep bruxism: an overview for clinicians. **Br Dent J** 225(6), 497-501, 2018. doi:10.1038/sj.bdj.2018.757.
11. Benecke R, Hagenah R, Wiegand H: Effect of type A botulinum toxin on some synaptic transmission in the spinal cord of cats. **Pflugers Arch** 359-90, 1975.
12. BLITZER, A. et al., Botulinum toxin for the treatment of oromandibular dystonia. **Ann Otol Rhinol Laryngol**, New York, v.110, n.2, p.93-97, Feb.1989.
13. BRIN, M.F. International neurology: treatment of neurological conditions with local injection of botulinum toxin. **Arch Neurobiol**, Madrid, v.54, n.1, p.7-23, Jan./Fev.1991.
14. Carra MC, Huynh N, Fleury B, Lavigne G. Overview on sleep bruxism for sleep medicine clinicians. **Sleep Med Clin** 10, 375–384, xvi, 2015.
15. Carra MC, Huynh N, Morton P, et al. Prevalence and risk factors of sleep bruxism and wake-time tooth clenching in a 7- to 17-yr-old population. **Eur J Oral Sci** 119, 386-94, 2011.
16. Cho SH, Whang WW. Acupuncture for temporomandibular disorders: a systematic review. **J Orofac Pain** 24(2),152-162. 35, 2010.

17. Ciancaglini, R, Radaelli, G. The relationship between headache and symptoms of temporomandibular disorder in the general population. **Journal of Dentistry**, 29(2), 93-98, 2001..
18. Cioncoloni, D.; Taddei, S.; Bielli, S.; Annunziata, P.; Mazzocchio, R. Meaningful improvement in walking performance after Botulinum neurotoxin A (BoNT-A) in chronic spastic patients. **NeuroRehabilitation** 34, 185–192, 2014. [PubMed]
19. Clarke NG, Townsend GC, Carey SE. Bruxing patterns in man during sleep. **J Oral Rehabil** 11, 123-7, 1984.
20. Cohen L.G., Hallett M., Geller B.D., Hochberg F. Treatment of focal dystonias of the hand with botulinum toxin injections. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry** 52, 355–363, 1989. doi: 10.1136/jnnp.52.3.355. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Colhado OCG, Boeing M, Ortega LB. Toxina botulínica no tratamento da dor. **Rev Bras Anestesiologia** 59(3), 366-81, 2009.
22. Colhado, OCG; Boeing, M; Ortega, LB. Toxina botulínica no tratamento da dor. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, 2009.
23. Currà, A.; Berardelli, A. Do the unintended actions of botulinum toxin at distant sites have clinical implications? **Neurology** 72, 1095–1099, 2009.
24. DAELEN, B. et al. Treatment of recurrent dislocation of the temporomandibular joint with type A botulinum toxin. **Int J Oral Maxillofac Surg**, Philadelphia, v.26, n.6, p.458-460, Dec. 1997.

25. Dahlstrom L: Psychometrics in temporomandibular disorders: An overview. **Acta Odontol Scand** 51:339, 1993.
26. Dao, T. T., Knight, K., & Ton-That, V. Modulation of myofascial pain by the reproductive hormones: a preliminary report. **Journal of Prosthetic Dentistry**, 79(6), 663-670, 1998. [http://dx.doi.org/10.1016/s0022-3913\(98\)70073-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0022-3913(98)70073-3).
27. DE LEEUW R, & KLASSER GD. **Orofacial Pain: Guidelines for Assessment, Diagnosis, and Management, Fifth Edition**, 2013.
28. Dressler D, Saberi FA, Barbosa ER. Botulinum toxin: mechanisms of action. **Arq Neuropsiquiatr** 63(1), 180-5, 2005.
29. DUTTON, J.J. Botulinum-A toxin in the treatment of craniocervical muscle spasms: short and long-term, local and systemic effects. **Surv Ophthalmol, Brookline**, v.41, n.1, p.51-65, Jul./Aug.1996.
30. Ebrahim, S., Montoya, L., Busse, J. W., Carrasco-Labra, A., & Guyatt, G. H. The effectiveness of splint therapy in patients with temporomandibular disorders: a systematic review and meta-analysis. **J Am Dent Assoc**, 143(8), 847-57, 2012.
31. Ella B, Ghorayeb I, Burbaud P, Guehl D. Bruxism in movement disorders: a comprehensive review. **J Prosthodont** 26, 599–605, 2016.
32. Esquenazi, A.; Mayer, N.; Garreta, R. Influence of botulinum toxin type A treatment of elbow flexor spasticity on hemiparetic gait. **Am. J. Phys. Med. Rehabil** 87, 305–310, 2008. [CrossRef]

33. Eversole L, Stone C, Matheson D, et al: Psychometric profiles and facial pain. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol** 60:268, 1985.
34. Filippi GM, Errico P, Santarelli R, Bagolini B, Manni E. Botulinum A toxin effects on rat jaw muscle spindles. **Acta Oto-laryngol (Stockh)** 113, 400-404, 1993.
35. Fillingim RB, Maixner W: The influence of resting blood pressure and gender on pain responses. **Psychosom Med** 58, 326–332, 1996.
36. FREUND, B. et al. The use of botulinum toxin for the treatment of temporomandibular disorders: preliminary findings. **J Oral Maxillofac Surg**, Philadelphia, v.57, n.8, p.916-920, Aug. 1999.
37. FREUND, B.; SCHWARTZ, M. The use of botulinum toxin for the treatment of temporomandibular disorder. **Oral Health**, Canada, v.88, n.2, p.32-37, Feb. 1998.
38. Garefis P, Grigoriadou E, Zarifi A, et al. Effectiveness of conservative treatment for craniomandibular disorders: a 2-year longitudinal study. **J Orofac Pain** 8(3), 309-314, 1994.
39. GAUER, MD., et al. Diagnosis and Treatment of Temporomandibular Disorders. **Am Fam Physician**, 91(6), 378-386, 2015.
40. Geisser ME, Roth RS, Bachman JE, Eckert TA. The relationship between symptoms of post-traumatic stress disorder and pain, affective disturbance and disability among patients with accident and non-accident related pain. **Pain** 66, 207–14, 1996.

41. Gonçalves DA, Camparis CM, Speciali JG, et al. Temporomandibular disorders are differentially associated with headache diagnoses: a controlled study. **Clin J Pain** 27(7), 611-615, 2011.
42. Guyer BM: Mechanism of botulinum toxin in the relief of pain. **Curr Rev Pain** 3,427, 1999.
43. Hallett M. Mechanism of action of botulinum neurotoxin: Unexpected consequences. **Toxicon** 147, 73–76, 2018. doi: 10.1016/j.toxicon.2017.08.011. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
44. Hessa Al-Wayli. Treatment of chronic pain associated with nocturnal bruxism with botulinum toxin. A prospective and randomized clinical study. **J Clin Exp Dent** 9(1), 112-7, 2017.
45. JANKOVIC, J. et al. Botulinum toxin treatment of cranial-cervical dystonia, spasmodic dystonia, other focal dystonias and hemifacial spasm. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, London, v.53, n.8, p.633-639, Aug. 1990.
46. JANKOVIC, J.; ORMAN, J. Botulinum A toxin for cranial-cervical dystonia: a double-blind, placebocontrolled study. **Neurology**, New York, v.37, n.4, p.616-623, Apr. 1987.
47. Kain, Z.N., et al. Preoperative anxiety and postoperative pain in women undergoing hysterectomy. A repeated-measures design. **J. Psychosom. Res.** 49 (6), 417-422, 2000.

48. Karp B.I. Botulinum toxin physiology in focal hand and cranial dystonia. **Toxins** 4, 1404–1414, 2012. doi: 10.3390/toxins4111404. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
49. Kato T, Velly AM, Nakane T, Masuda Y, Maki S. Age is associated with self-reported sleep bruxism, independently of tooth loss. **Sleep Breath** 16, 1159-65, 2012.
50. Khoury S, Rouleau G A, Rompre P H et al. A significant increase in breathing amplitude precedes sleep bruxism. **Chest** 134, 332–337, 2008.
51. Kight M, Gatchel RJ, Wesley LV: Temporomandibular disorders: Evidence for significant overlap with psychopathology. **Health Psychol** 18, 177, 1999.
52. Kokkola, O., Suominen, A. L., Qvintus, V., Myllykangas, R., Lahti, S., Tolvanen, M., & Sipilä, K. Efficacy of stabilisation splint treatment on the oral health-related quality of life-A randomised controlled one-year follow-up trial. **J Oral Rehabil**, 45(5), 355-362, 2018. doi: 10.1111/joor.12622.
53. Klein FH, Brenner FM, Sato MS, Robert FM, Helmer KA. Lower facial remodeling with botulinum toxin type A for the treatment of masseter hypertrophy. **An Bras Dermatol** 89, 878-84, 2014.
54. Kun Darbois J, Libouban H, Chappard D. Botulinum toxin in masticatory muscles of the adult rat induces bone loss at the condyle and alveolar regions of the mandible associated with a bone proliferation at a muscle enthesis. **Bone** v. 77, p 75-82, 2015.
55. L. B. Calixtre, B. L. da Silva Gruninger, T. C. Chaves, and A. B. "de Oliveira, "Is there an association between anxiety/depression and temporomandibular

- disorders in college students?" **Journal of Applied Oral Science**, vol. 22, no. 1, pp. 15–21, 2014.
56. L. R. Bonjardim, M. B. Duarte Gavião, L. J. Pereira, and P. M. Castelo, "Anxiety and depression in adolescents and their relationship with signs and symptoms of temporomandibular disorders," **International Journal of Prosthodontics**, vol. 18, no. 4, pp. 347–352, 2005.
57. La Touche R, Goddard G, De-la-Hoz JL, et al. Acupuncture in the treatment of pain in temporomandibular disorders: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Clin J Pain** 26(6), 541-550, 2010.
58. Launtenbacher, S., et al. Relationship between clinical pain complaints and pain sensitivity in patients with depression and panic disorder. **Psychosom. Med** 61 (6), 822-827, 1999.
59. Lautenbacher S, Rollman GB: Possible deficiencies of pain modulation in fibromyalgia. **Clin J Pain** 13:189–196, 1997.
60. Lavigne G J, Khoury S, Abe S et al. Bruxism physiology and pathology: an overview for clinicians. **J Oral Rehabil** 35, 476–494, 2008.
61. Lavigne GJ, Rompré PH, Poirier G, Huard H, Kato T, Montplaisir JY. Rhythmic masticatory muscle activity during sleep in humans. **J Dent Res** 80, 443-8, 2001.
62. LeResche L, Saunders K, Von Korff MR, et al.: Use of exogenous hormones and risk of temporomandibular disorder pain. **Pain** 69, 153–160, 1997.

63. LINDERN, J.J. Type A botulinum toxin in the treatment of chronic facial pain associated with temporomandibular dysfunction. **Acta Neurol Belg**, Bruxelles, v.101, n.1, p.39-41, Mar. 2001.
64. Lobbezoo F, van der Zaag J, van Selms MK, Hamburger HL, Naeije M. Principles for the management of bruxism. **Journal of Oral Rehabilitation**, vol 35, 2008.
65. Long H, Liao Z, Wang Y, Liao L, Lai W. Efficacy of botulinum toxins on bruxism: an evidence-based review. **Int Dent J**. 2012;62:1-5, 2012.
66. Lundeen TF, Sturdevant JR, George JM: Stress as a factor in muscle and temporomandibular joint pain. **J Oral Rehabil** 14, 447, 1987.
67. Maixner W, Diatchenko L, Dubner R, et al. Orofacial pain prospective evaluation and risk assessment study—the OPPERA study. **J Pain** 12(11 suppl), T4-T11.e1-2, 2011.
68. Maixner W, Fillingim R, Booker D, Sigurdsson A: Sensitivity of patients with painful temporomandibular disorders to experimentally evoked pain. **Pain** 63, 341–351, 1995.
69. Malcmacher L. Bruxism--Are You Helping or Hurting Your Patients? **J N J Dent Assoc** 86, 146, 2015.
70. Manfredini D, Ahlberg J, Winocur E, Lobbezoo F. Management of sleep bruxism in adults: a qualitative systematic literature review. **J Oral Rehabil** 42, 862-74, 2015.

71. Mattys T, An Ho Dang H, Rafferty KL, Herringd SW. Bone and cartilage changes in rabbit mandibular condyles after 1 injection of botulinum toxin. **Am J Orthod Dentofacial Orthop** 148, 999-1009, 2015.
72. Miloro M, Peterson LJ. Peterson's Principles of Oral and Maxillofacial Surgery. 3rd ed. Shelton, Conn.: **People's Medical Pub House**; 2012.
73. Miscio, G.; Del Conte, C.; Pianca, D.; Colombo, R.; Panizza, M.; Schieppati, M.; Pisano, F. Botulinum toxin in post-stroke patients: Stiffness modifications and clinical implications. **J. Neurol** 251, 189–196, 2004. [CrossRef] [PubMed]
74. MOORE, A.P.; WOOD, G.D. Medical treatment of recurrent temporomandibular joint dislocation using botulinum toxin A. **Br Dent J**, London, v.183, n.11/12, p.415-417, Dec. 1997.
75. Okeson JP. Joint intracapsular disorders: diagnostic and nonsurgical management considerations. **Dent Clin North Am** 51(1), 85-103, 2007.
76. Pereda, CA; Usón JAEGER, J; Carmona, L. Revisión sistemática: ¿es recomendable el empleo de toxina botulínica como tratamiento del dolor en el síndrome miofascial? **Reumatol. Clín** 2(4), 173-182, 2006.
77. Pierce, C. J., Weyant, R. J., Block, H. M., & Nemir, D. C. Dental splint prescription patterns: a survey. **J Am Dent Assoc**, 126(2), 248-54, 1995.
78. Porta M. A comparative trial of botulinum toxin type A and methylprednisolone for the treatment of myofascial pain syndrome and pain from chronic muscle spasm. **Oral Rehabil** 11, 123-7, 1984.

79. Racich MJ. Occlusion, temporomandibular disorders, and orofacial pain: An evidence-based overview and update with recommendations. **J Prosthet Dent.** 120(5), 678-685, 2018. doi: 10.1016/j.prosdent.2018.01.033
80. Reiter S, Goldsmith C, Emodi-Perlman A, et al. Masticatory muscle disorders diagnostic criteria: the American Academy of Orofacial Pain versus the research diagnostic criteria/temporomandibular disorders. **J Oral Rehabil** 39(12), 941-947, 2012.
81. Relja, M.; Miletić, V. When movement disorders hurt: Addressing pain in hyperkinetic disorders. *Parkinsonism Relat. Disord.* 44, 110–113, 2017. [CrossRef] [PubMed]
82. Renton T. Chronic orofacial pain. **Oral Dis** 23(5), 566-571, 2017. doi:10.1111/odi.12540
83. Rhudy, J.L., Meagher, M.W. Fear and anxiety: divergent effects on human pain thresh-olds. **Pain** 84 (1), 65-75, 2000.
84. Roldan-Barraza, C., Janko, S., Villanueva, J., Araya, I., & Lauer, H. C. A Systematic Review and Meta-analysis of Usual Treatment Versus Psychosocial Interventions in the Treatment of Myofascial Temporomandibular Disorder Pain. **Journal of Oral & Facial Pain and Headache**, 28 (3), 205-22, 2014.
85. Rosales RL, Arimura K, Takenaga S, Osame M. Extrafusal and intrafusal muscle effects in experimental botulinum toxin-A injection. **Muscle Nerve** 19, 488-496, 1996.

86. S. T. Connelly, J. Myung, R. Gupta, G. M. Tartaglia, A. Gizdulich, J. Yang, R. Silva: Clinical outcomes of Botox injections for chronic temporomandibular disorders: do we understand how Botox works on muscle, pain, and the brain?. **Int. J. Oral Maxillofac. Surg** 2016.
87. Schiffman, EL et al. The prevalence and treatment needs of subjects with temporomandibular disorders. **J Am Dent Assoc**, 120, 295-303, 1990.
88. SCRIVANI, et al. Temporomandibular Disorders. **N Engl J Med**, 359, 2693-705, 2008.
89. Shimizu, M.; Suzuki, Y.; Kiyosawa, M.; Wakakura, M.; Ishii, K.; Ishiwata, K.; Mochizuki, M. Glucose hypermetabolism in the thalamus of patients with hemifacial spasm. **Mov. Disord** 27, 519–525, 2012. [CrossRef]
90. Sidebottom A, Patel A, Amin J. Botulinum injection for the management of myofascial pain in the masticatory muscles: A prospective outcome study. **British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery** 51, 199- 205, 2013.
91. Stohler CS. Muscle-related temporomandibular disorders. **J Orofac Pain**. 13(4), 273-284, 1999.
92. Travell JG, Simons DG. Myofascial pain and its trigger points. In: Travell JG, Simons DG, editors. Myofascial pain and dysfunction. **The trigger point manual**, Baltimore, MD: Williams and Wilkins, pp. 5, 164, 1983.
93. Trompetto, C.; Currà, A.; Buccolieri, A.; Suppa, A.; Abbruzzese, G.; Berardelli, A. Botulinum toxin changes intrafusal feedback in dystonia: A study with the tonic vibration reflex. **Mov. Disord** 21, 777–782, 2006. [CrossRef]

94. Vinti, M.; Costantino, F.; Bayle, N.; Simpson, D.M.; Weisz, D.J.; Gracies, J.-M. Spastic cocontraction in hemiparesis: Effects of botulinum toxin. **Muscle Nerve** 46, 926–931, 2012. [CrossRef] [PubMed]
95. Weise, C.M.; Awissus, C.; Baum, P.; Classen, J.; Villringer, A.; Ragert, P.; Weise, D. Strukturelle Hirnveränderungen bei Patienten mit zervikaler Dystonie—Abhängigkeit von der Behandlung mit Botulinumneurotoxin. In **Proceedings of the Annual Conference of the German Neurological Society (DGN)**, Berlin, Germany, 25–28, FV 699, September 2018.
96. Weise D, Weise CM, Naumann M. Review Central Effects of Botulinum Neurotoxin Evidence from Human Studies. **Toxins** 2019.
97. Yap AU, Chua AP. Sleep bruxism: current knowledge and contemporary management. **J Conserv Dent** 19, 383–389, 2016.