

Botulinum toksin u liječenju temporomandibularnih poremećaja

Ivan Orabović¹

dr. sc. Ema Vrbanović, dr. med. dent.²

[1] dr. med. dent.

[2] Zavod za mobilnu protetiku,
Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet

SAŽETAK

Povremena neučinkovitost konvencionalnih terapija za kroničnu orofacijalnu bol potaknula je istraživanje novih alternativnih terapijskih opcija, uključujući uporabu botulinum toksina A. Međutim, učinkovitost botulinum toksina A (Botox®) u liječenju kronične orofacijalne boli ostaje nejasna zbog neujednačenih rezultata istraživanja. Botulinum toksin trenutno se razmatra kao opcija liječenja kroničnih bolnih stanja kao što je neuropatska bol. Kod temporomandibularnih poremećaja koji su najčešći kronični poremećaji orofacijalne regije, ako isključimo bol iz zuba, značajan klinički uspjeh dosad je potvrđen samo u liječenju mišićne hipertrofije i ograničen uspjeh kod liječenja boli miogenog porijekla. Kako bismo dobili potpunu sliku o terapijskoj učinkovitosti botulinum toksina i razvili protokole za liječenje kroničnih orofacijalnih bolnih poremećaja, nužna su daljnja visokokvalitetna istraživanja.

Ključne riječi: temporomandibularni poremećaji; botulinum toksin

Uvod

Orofacijalna bol česti je oblik boli koja zahvaća strukturu lica i usne šupljine. Nastaje kao posljedica ozljede i disfunkcije struktura lica i čeljusti, neuroloških promjena ili je pak posljedica prenesene boli iz drugih dijelova glave i tijela. Prema Međunarodnoj udruzi za glavobolje (engl. *International Headache Society-IHS*) orofacijalnu bol možemo podijeliti na: 1) orofacijalnu bol dentoalveolarnog porijekla i pridruženih struktura, 2) miofascijalnu orofacijalnu bol, 3) bolne temporomandibularne poremećaje, 4) orofacijalnu bol kojoj su uzrok lezije i bolesti kranijalnih živaca, 5) temporomandibularne poremećaje (TMP) i 6) idiopatsku orofacijalnu bol (1).

Liječenje orofacijalne boli iz skupina 2) – 6) je otežano i često simptomatsko, primarno zbog etiologije koja često nije u potpunosti jasna te zbog sklonosti kronifikaciji. Da bi se bol definirala kao kro-

nična, mora trajati najmanje tri mjeseca. Kada bolni podražaji traju duže mogu nastupiti trajne promjene na periferiji i u centralnom živčanom sustavu koji za posljedice imaju hiperalgeziju, alodiniju i druge nespecifične simptome poput trnaca što može utjecati na pacijentov psihološki status i znatno otežavati liječenje (1).

U ovom članku obradit ćemo spoznaje o potencijalnim mogućnostima botulinum toksina A u liječenju temporomandibularnih poremećaja (TMP) najčešćih orofacijalnih bolnih poremećaja ako izuzmemo orofacijalnu bol dentoalveolarnog porijekla. TMP obuhvaćaju skupinu poremećaja žvačnih mišića, temporomandibularnog zgloba (TMZ) i okolnih, pridruženih struktura. Glavni znakovi i simptomi TMP-a uključuju bol TMZ-a i/ili žvačnih mišića koja se pojačava s kretanjama donje čeljusti, zvukove TMZ-a (škljocaj ili kre-

pitacije) te funkcionalna ograničenja kretnji donje čeljusti (2). Ovim je poremećajem zahvaćeno 6,1 do 10,2% populacije, a prisutna je i tendencija porasta zadnjih godina (3). Tri do pet puta češće zahvaća ženski spol (4). Etiologija TMP-a je višечimbenična što znači da postoji nekoliko čimbenika koji međusobnom interakcijom utječu na razvoj i progresiju TMP-a (5). Danas je za TMP znanstveno prihvaćen biopsihosocijalni model kronične boli koji govori da na doživljaj boli utječu biološki, psihološki te socijalni čimbenici zbog čega je naglasak stavljen na neinvazivne i reverzibilne metode liječenja koje se velikim dijelom baziraju na edukaciji i informaciji o poremećaju te pronalaženju načina da se s istim pokuša normalno funkcionirati (6). U dijagnostici TMP-a koristi se standardizirani alat za klasifikaciju temporomandibularnih poremećaja, Dijagnostički kriterij za temporomandibularne poremećaje (DK/TMP) koji ih dijeli u bolna stanja i stanja bez boli. U bolna stanja ubrajamo: 1) mialgiju, s podtipovima a) lokalna mialgija, b) miofascijalna bol sa širenjem i c) prenesena miofascijalna bol, zatim 2) artralgiiju i 3) glavobolju koja se pripisuje TMP-u, dok u stanja bez boli, tj. u poremećaje zglobova ubrajamo: 1) pomak diska s redukcijom, 2) pomak diska s redukcijom, s povremenim kočenjem, 3) pomak diska bez redukcije, s ograničenim otvaranjem, 4) pomak diska bez redukcije, bez ograničenog otvaranja, 5) degenerativnu bolest zglobova i 6) subluksaciju (7).

Konvencionalne metode liječenja temporomandibularnih poremećaja

S obzirom na nejasnu etiologiju TMP-a, metode kojima se služimo u liječenju su konzervativne, reverzibilne i simptomatske. Liječenje TMP-a temelji se na preciznim indikacijama vezanim uz prisutnost boli, ograničenje funkcije donje čeljusti te znakove degenerativnih promjena čeljusnog zglobova. Cilj terapije je suzbijanje ili smanjenje boli te potpuno ili približno potpuno vraćanje funkcije donje čeljusti (8).

Konvencionalne metode smatraju se terapijom izbora u svim fazama bolesti, a u njih ubrajamo: 1) edukaciju i psihoterapijsko savjetovanje: kognitivno-bihevioralna terapija i terapija prihvaćanja i obveze (engl. *acceptance and commitment therapy*, ACT), 2) farmakoterapiju, 3) fizikalnu terapiju, te 4) okluzijske udlage. Oblikovanjem pacijentovih misli, osjećaja i

ponašanja, odnosno kognitivno-bihevioralnim pristupom, nastojimo spriječiti povratak na nepovoljne navike i katastrofiziranje koji doprinose boli i progresiji TMP-a (4). Terapija prihvaćanja i obveze (ACT) ima za cilj promijeniti način na koji se pacijenti odnose prema svojim mislima, osjećajima i drugim unutar-njim iskustvima, umjesto da pokušavaju utjecati na sama iskustva te se time pacijente potiče da slijede životne ciljeve koji su im važni i značajni čak i ako to uključuje doživljavanje bolnih osjećaja (9). Farmakoterapija se u liječenju TMP-a može koristiti kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim terapijskim pristupima (kineziterapija, okluzijske udlage, kirurška intervencija). Farmakoterapija se može primjenjivati peroralno, intraartikularno, topikalno i u obliku mišićnih injekcija. Najčešće propisani peroralni lijekovi u terapiji TMP-a su nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAR), kortikosteroidi, mišićni relaksansi, anksiolitici i triciklički antidepresivi (10). U fizikalnu terapiju ubrajamo: terapeutske vježbe (kineziterapija), elektroterapiju i akupunkturu. Ona je usmjerena na smanjenje boli i upale, a s vremenom dolazi do poboljšanja funkcije žvačnih mišića (4). Fizikalna terapija TMP-a temelji se na vježbama koje pacijenti provode samostalno kod kuće, a uključuje samomasažu žvačnih mišića zatvarača (maseter i temporalis), vježbe pasivnog i aktivnog istezanja te stabilizacije čeljusti uz pomoć kontroliranih kretnji otvaranja i laterotruzije (11). Okluzijske su udlage djelotvorne u smanjenju mišićne napetosti i aktivnosti. Djelotvornost udlaga prepisuje se raznim mehanizmima, između ostalog i placebo učinku. Udlage se koriste i u prevenciji posljedica bruksizma (12). Do danas, nema dokaza da ijedna od navedenih kombinacija pruža bolje rezultate. Ono što se zna jest da djeluju i da se krajnji rezultati ne razlikuju od više invazivnih metoda kao što je artrocenteza. Naprotiv, pacijentima su ugodnije i nema rizika od postoperativne boli.

Ponekad, kod određenih pacijenata, konvencionalna terapija pruža samo ograničeno olakšanje ili čak ne donosi nikakvo poboljšanje. U takvim slučajevima i za određene dijagnoze, razmatra se upotreba botulinum toksina kao alternativne terapeutske opcije. Ključno je osigurati da svaka razmatrana terapija bude temeljena na načelima dobre kliničke prakse i podržana znanstvenim dokazima.

Botulinum neurotoksin

Botulinum neurotoksini (BoNT) su obitelj bakterijskih proteinskih toksina koji uzrokuju ljudsku i životinjsku bolest zvanu botulizam. Njih stvaraju anaerobne, sporigene bakterije *Clostridium botulinum*. Američka agencija za hranu i lijekove (US FDA) odobrila je korištenje botulinum toksina u medicinske svrhe 1989. godine, a 1991. dobiva poznatiji naziv, Botox® (13). Botulinum toksini sastoje se od dva peptidna lanca (laki lanac i teški lanac) povezana preko disulfidne veze (14). Postoji sedam tipova botulinum neurotoksina opisanih u literaturi (A,B,C,D,E,F,G), čija se podjela zasniva na serološkoj tipizaciji toksina (15). Za svaki serotip botulinum neurotoksina postoje također i podtipovi (BoNT/A1-5, BoNT/B1-3) (16). Trenutno su za kliničku upotrebu dostupni preparati koji mogu sadržavati ili BoNT/A ili BoNT/B serotip neurotoksina. BoNT/A preparati su: onabotulinumtoxinA (Botox®), abobotulinumtoxinA (Dysport®) i incobotulinumtoxinA (Bocouture®), dok je od BoNT/B komercijalno dostupan samo rimabotulinumtoxinB (Neurobloc®). Botox® je dostupan u bočicama od 50, 100 i 200 jedinica (U), dok Dysport® dolazi u bočicama od 300 i 500 jedinica (17, 18).

Trajanje paralize mišića ovisi o serotipu neurotoksina i doziranju. S vremenom dolazi do degradacije lakog lanca neurotoksina u citoplazmi, što označavamo poluvijekom raspada koje se razlikuje ovisno o serotipu i subtipu neurotoksina i nju smatramo glavnom odrednicom duljine trajanja neurotoksina. Učinak botulinum toksina počinje između 1. i 14. dana od administracije, s vrhuncem djelovanja oko 4. tjedna. BoNT/A1 ima najduže trajanje s otprilike 3 – 4 mjeseca za skeletne mišiće (15). Toksičnost BoNT/A1 kod ljudi određena je dozom od 1 µg/kg tjelesne mase uzeto per os, 10 ng/kg inhalacijom i 1 ng/kg intravenski ili intramuskularno (19).

Mehanizmi djelovanja botulinum neurotoksina i njihova potencijalna uloga u terapiji orofacijalne boli

1. paraliza živčanih završetaka blokadom otpuštanja acetilkolina

BoNT se vežu vrlo brzo i s visokim afinitetom za presinaptičku membranu kolinergičkih živčanih završe-

taka gdje inaktiviraju proteine SNARE kompleksa koji su odgovorni za otpuštanje acetilkolina što dovodi do blokade otpuštanja acetilkolina u sinaptičku pukotinu i reverzibilne kemijske paralize mišića (20). U nedostatku acetilkolina, dolazi do slabljenja mišićne kontrakcije i sile žvakanja, a samim time i do opuštanja mišića i smanjenja boli.

2. periferno antinociceptivno djelovanje

Smatra se da BoNT/A ima utjecaj na senzoričke neurone gdje blokadom otpuštanja neurotransmitera (peptid vezan s genom kalcitonina, glutamat i supstanca P), postiže svoj antinociceptivni učinak (21). Smanjenjem podražljivosti nociceptora i bolnosti moglo bi se postići poboljšanje kvalitete života kod pacijenata s kroničnim bolnim poremećajima.

3. centralno djelovanje

Iako nije u potpunosti razjašnjen mehanizam centralnog djelovanja, istraživanjima je dokazano da je nakon unilateralne primjene botulinum toksina došlo do bilateralne mišićne relaksacije kod štakora što govori u prilog centralnog djelovanja botulinum toksina. Upravo iz tog razloga botulinum toksin može biti koristan u kroničnim bolnim poremećajima kod kojih je promijenjen obrazac boli na razini središnjeg živčanog sustava (22).

Uloga botulinum toksina u liječenju bolnih i intraartikularnih temporomandibularnih poremećaja

Potencijalne indikacije liječenja TMP-a botulinum toksinom mogu se podijeliti u: bolne temporomandibularne poremećaje i intraartikularne poremećaje.

1. bolni temporomandibularni poremećaji

Mialgija je definirana kao bol u žvačnoj muskulaturi modificirana pokretima čeljusti, funkcijom i parafunkcijom te je kod pacijenata s TMP-om zastupljena do 75% (7, 23). Cilj liječenja mialgije je mišićna relaksacija, a zbog svog miorelaksacijskog učinka, botulinum toksin se smatra jednom od mogućih opcija za liječenje miofascijalne boli i povezanih glavobolja. U tu se svrhu botulinum toksin može aplicirati u maseter i temporalni mišić (24).

Mastikatorni miofascijalni bolni sindrom kompleksni je poremećaj muskuloskeletnog sustava s multifaktorijskom etiologijom koji obuhvaća žvačnu mu-

skulaturu. Glavna karakteristika ovog poremećaja jest postojanje *trigger* točaka, preosjetljivih točaka unutar napetog mišićnog pojasa koje su bolne na pritisak ili istezanje mišića. Kod pacijenata koji ne odgovaraju na konvencionalni tip terapije, postoji mogućnost injekcije botulinum neurotoksina u zahvaćeni mišić. Njegovim djelovanjem dolazi do opuštanja mišića i prekida začaranog ciklusa mišićne hiperaktivnosti – boli. Primjena BoNT/A kod ovih pacijenata dovodi do značajnog smanjenja boli (25). Artralgiya je bol u TMZ-u koja se modificira pokretima čeljusti, funkcijom i parafunkcijom. Jedna od teorija objašnjava kako bi terapija mialgije i mišićne hipertrofije botulinum toksinom ublažila bol miofascijalnog podrijetla te tako neizravno utjecala na bol artrogenog podrijetla. Ideja je sljedeća: smanjenjem aktivnosti mišića koji potencijalno vrše opterećenje na zglob dolazi do smanjenog opterećenja zgloba te se na taj način štiti TMZ (26).

2. intraartikularni poremećaji temporomandibularnog zgloba

Pomak diska s redukcijom najčešći je intraartikularni poremećaj temporomandibularnog zgloba. Od potencijalnih faktora koji povećavaju rizik za njegov nastanak navodi se i hiperaktivni lateralni pterigoid te se kod tih pacijenata može se koristiti botulinum toksin kao terapijska opcija. Potencijalni pozitivan učinak botulinum toksina mogao bi se objasniti kroz opuštanje lateralnog pterigoidnog mišića te time i do smanjenja škljocaja i bolnosti, povećanja raspona otvaranja usta te lateralnih i protruzijskih kretnji donje čeljusti. Ako se uzme u obzir antinociceptivno djelovanje, botulinum toksin bi se mogao koristiti kod pomaka diska uz intraartikularno uz ispiranje fiziološkom otopinom, što bi dovelo do smanjenja bolnosti i povećanja opsega kretnji donje čeljusti (27-29).

Osteoartritis je kronična degenerativna bolest tvrdih i mekih zglobnih tkiva što rezultira anatomskim promjenama u samom zglobu i pojavom boli. Zbog perifernog analgetskog djelovanja, botulinum neurotoksin mogao bi potencijalno biti terapijsko sredstvo u liječenju osteoartritisa TMZ-a. Smanjenim otpuštanjem neuropeptida moglo bi doći do smanjenja boli te dugoročnog poboljšanja kvalitete života pacijenata (30).

Botulinum toksin – ostali orofacijalni bolni poremećaji i bruksizam

Istraživanja su pokazala značajnu učinkovitost botulinum toksina u smanjenju boli u odnosu na placebo kod pacijenata koji boluju od trigeminalne neuralgije, rekurentne unilateralne probadajuće boli koja se javlja naglo i traje kratko (do 2 minute), a zahvaća područje inervacije trigeminalnog živca (31).

Botulinum toksin pokazao je određenu uspješnost u liječenju postherpetične neuralgije (PHN). Istraživanje je pokazalo da korištenjem botulinum toksina dolazi do smanjenja boli i poboljšanja kvalitete života pacijenata s postherpetičnom neuralgijom sa zanemarivom učestalošću nuspojava (32). Osim toga uspješnost botulinum toksina istražuje se u bolnim poremećajima kao što su neuropatska bol i kronična migrena (33).

Bruksizam se definira kao ponavljajuća dnevna ili noćna mišićna aktivnost koja uključuje stiskanje, škripanje i škriganje zubima (34). Kao posljedica bruksizma vrlo se često javlja asimetrija lica uzrokovana hipertrofijom masetera te se u tom slučaju botulinum toksin koristi kao konzervativna, predvidiva i uspješna metoda liječenja (35). Terapijski učinak BoNT/A u bruksizmu temelji se na smanjenju mišićne aktivnosti, odnosno smanjenju kontrakcijske sile žvačne muskulature (36). Administracijom botulinum toksina u maseter dolazi do smanjenja kontrakcije i sile žvakanja do 30% (37).

Rasprava i zaključak

Danas je botulinum toksin postao iznimno popularno i sveprisutno rješenje koje se široko promovira kako u estetici, tako i u različitim poremećajima, uključujući i one koji uzrokuju bol. U nedavnoj literaturi ističe se da botulinum neurotoksin, zbog svojih neuroparalitičkih, antinociceptivnih i centralnih mehanizama djelovanja, može imati pozitivan utjecaj na liječenje kroničnih bolnih poremećaja u orofacijalnoj regiji (38).

Sistematski pregledni članak Delcanha i suradnika jasno pokazuje da je botulinum toksin učinkovito terapijsko sredstvo u liječenju mišićne hipertrofije. U istoj se studiji navodi kako za liječenje TMP-a miogenog porijekla, postoje kontradiktorni rezultati.

Osim toga, učinak botulinum toksina u slučaju artrogenih TMP-a nije moguće potvrditi (39). Thambar i suradnici u svom sistematskom preglednom članku u kojem su istražili učinkovitost botulinum toksina u liječenju temporomandibularnih dokaza, navode kako je terapija botulinum toksinom pomogla pacijentima s miofascijalnim TMP-om, a koji su uz to prošli najmanje tri mjeseca konzervativnog liječenja. Meta-analizu nisu bili u mogućnosti provesti zbog značajnih varijacija u dizajnu studija, heterogenosti između skupina i različitih alata koji su korišteni za procjenu ishoda (40).

Kada je u pitanju uloga ove terapije u liječenju kroničnih bolnih poremećaja, uključujući i temporomandibularne poremećaje, znanstveni rezultati i dalje su nejasni. Velik broj studija koje pokušavaju razjasniti mehanizme djelovanja botulinum toksina trenutno se nalazi u pretkliničkoj fazi. Iz tog razloga, možemo zaključiti da su dokazi o učincima botulinum toksina u liječenju takvih poremećaja trenutno ograničeni. Bez obzira na to, dio istraživanja govore u prilog mogućem pozitivnom učinku botulinum toksina na orofacijalne bolne poremećaje, no takvih je studija malo. Kako bismo potvrdili klinički značaj botulinum toksina u liječenju temporomandibularnih poremećaja, potrebna su daljnja visokokvalitetna i pažljivo dizajnirana istraživanja. Do razvoja jasnih kliničkih smjernica, botulinum toksin u liječenju orofacijalnih bolnih stanja treba koristiti s velikim oprezom. Situacija u kojoj je primjena botulinum toksina trenutno znanstveno opravdana je u slučaju mišićne hipertrofije.

Literatura

1. International Classification of Orofacial Pain, 1st edition (ICOP). Cephalgia. 2020;40(2):129-221.
2. Li DTS, Leung YY. Temporomandibular Disorders: Current Concepts and Controversies in Diagnosis and Management. Diagnostics (Basel). 2021;11:459.
3. Manfredini D, Guarda-Nardini L, Winocur E, et al. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: a systematic review of axis I epidemiologic findings. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2011;112:453-62.
4. Gil-Martínez A, Paris-Alemán A, López-de-Uralde-Villanueva I, La Touche R. Management of pain in patients with temporomandibular disorder (TMD): challenges and solutions. J Pain Res. 2018;11:571-87.
5. Chisnoiu AM, Picos AM, Popa S, Chisnoiu PD, Lascu L, Picos A, Chisnoiu R. Factors involved in the etiology of temporomandibular disorders – a literature review. Clujul Med. 2015;88:473-8.
6. Gatchel RJ, Peng YB, Peters ML, Fuchs PN, Turk DC. The biopsychosocial approach to chronic pain: scientific advances and future directions. Psychol Bull. 2007;133:581-624.
7. Schiffman E, Ohrbach R, Truelove E, Look J, Anderson G, Goulet JP, et al. Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD) for Clinical and Research Applications: recommendations of the International RDC/TMD Consortium Network and Orofacial Pain Special Interest Group. J Oral Facial Pain Headache. 2014;28:6-27.
8. Reid KI, Greene CS. Diagnosis and treatment of temporomandibular disorders: an ethical analysis of current practices. J Oral Rehabil. 2013;40:546-61.
9. Penlington C, Otemade AA, Bowes C, Taylor G, Waterhouse P, Ohrbach R. Psychological therapies for temporomandibular disorders (TMD). Cochrane Database Syst Rev. 2019;2019:CD013515.
10. Wu M, Cai J, Yu Y, Hu S, Wang Y, Wu M. Therapeutic Agents for the Treatment of Temporomandibular Joint Disorders: Progress and Perspective. Front Pharmacol. 2021;11:596099.
11. Gikić M, Vrbanović E, Zlendić M, Alajbeg IZ. Treatment responses in chronic temporomandibular patients depending on the treatment modalities and frequency of parafunctional behaviour. J Oral Rehabil. 2021;48:785-97.
12. Albagieh H, Alomran I, Binakresh A, Alhatarisha N, Almeteb M, Khalaf Y, et al. Occlusal splints-types and effectiveness in temporomandibular disorder management. Saudi Dent J. 2023;35:70-9.
13. Choudhury S, Baker MR, Chatterjee S, Kumar H. Botulinum Toxin: An Update on Pharmacology and Newer Products in Development. Toxins (Basel). 2021;13:58.
14. Dolly JO, Aoki KR. The structure and mode of action of different botulinum toxins. Eur J Neurol. 2006;13:1-9.
15. Whitcup SM, Hallett M. *Botulinum toxin therapy*. Cham, Switzerland: Springer; 2021.
16. Peng Chen Z, Morris JG Jr, Rodriguez RL, Wagle Shukla A, Tapia-Núñez J, Okun MS. Emerging opportunities for serotypes of botulinum neurotoxins. Toxins (Basel). 2012;4:1196-222.
17. Bellows S, Jankovic J. Immunogenicity Associated with Botulinum Toxin Treatment. Toxins (Basel). 2019;11:491.
18. Scaglione F. Conversion Ratio between Botox®, Dysport®, and Xeomin® in Clinical Practice. Toxins (Basel). 2016;8:65.
19. Rossetto O, Montecucco C. Tables of Toxicity of Botulinum and Tetanus Neurotoxins. *Toxins*. 2019;11:686.
20. Jabbari B. Botulinum Toxin Treatment of Pain Disorders. New York: Springer; 2015.

21. Carruthers A, Carruthers J, Alam M, Dover J. Botulinum toxin: Procedures in cosmetic dermatology. 4th ed. China: Elsevier; 2018.
22. Weise D, Weise CM, Naumann M. Central Effects of Botulinum Neurotoxin-Evidence from Human Studies. *Toxins* (Basel). 2019;11:21
23. Guarda-Nardini L, Manfredini D, Salamone M, Salmaso L, Tonello S, Ferronato G. Efficacy of botulinum toxin in treating myofascial pain in bruxers: a controlled placebo pilot study. *Cranio*. 2008;26:126-35.
24. Ernberg M, Hedenberg-Magnusson B, List T, Svensson P. Efficacy of botulinum toxin type A for treatment of persistent myofascial TMD pain: a randomized, controlled, double-blind multicenter study. *Pain*. 2011;152:1988-96.
25. Sidebottom AJ, Patel AA, Amin J. Botulinum injection for the management of myofascial pain in the masticatory muscles. A prospective outcome study. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2013;51:199-205.
26. Schwartz M, Freund B. Treatment of temporomandibular disorders with botulinum toxin. *Clin J Pain*. 2002;18:S198-203.
27. Rezazadeh F, Esnaashari N, Azad A, Emad S. The effects of botulinum toxin A injection on the lateral pterygoid muscle in patients with a painful temporomandibular joint click: a randomized clinical trial study. *BMC Oral Health*. 2022;22:217.
28. Blanco-Rueda JA, López-Valverde A, Márquez-Vera A, Méndez-Sánchez R, López-García E, López-Valverde N. Preliminary Findings of the Efficacy of Botulinum Toxin in Temporomandibular Disorders: Uncontrolled Pilot Study. *Life* (Basel). 2023;13:345.
29. Sari BC, Develi T. The effect of intraarticular botulinum toxin-A injection on symptoms of temporomandibular joint disorder. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 2022;123:316-20.
30. Béret M, Barry F, Garcia-Fernandez MJ, Chijcheapaza-Flores H, Blanchemain N, Chai F, Nicot R. Efficacy of Intra-Articular Injection of Botulinum Toxin Type A (IncobotulinumtoxinA) in Temporomandibular Joint Osteoarthritis: A Three-Arm Controlled Trial in Rats. *Toxins* (Basel). 2023;15:261.
31. Rubis A, Juodzbaly G. The Use of Botulinum Toxin A in the Management of Trigeminal Neuralgia: a Systematic Literature Review. *J Oral Maxillofac Res*. 2020;11:e2.
32. Ding XD, Zhong J, Liu YP, Chen HX. Botulinum as a Toxin for Treating Post-herpetic Neuralgia. *Iran J Public Health*. 2017;46:608-11.
33. De la Torre Canales G, Câmara-Souza MB, Poluha RL, de Figueredo OMC, Nobre BBS, Ernberg M, et al. Long-Term Effects of a Single Application of Botulinum Toxin Type A in Temporomandibular Myofascial Pain Patients: A Controlled Clinical Trial. *Toxins* (Basel). 2022;14:741.
34. Lal SJ, Weber, DDS KK. Bruxism Management. 2022 Oct 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
35. Al-Ahmad HT, Al-Qudah MA. The treatment of masseter hypertrophy with botulinum toxin type A. *Saudi Med J*. 2006;27:397-400.
36. Ondo WG, Simmons JH, Shahid MH, Hashem V, Hunter C, Jankovic J. Onabotulinum toxin-A injections for sleep bruxism: A double-blind, placebo-controlled study. *Neurology*. 2018;90:559-64.
37. Kwon KH, Shin KS, Yeon SH, Kwon DG. Application of botulinum toxin in maxillofacial field: part I. Bruxism and square jaw. *Maxillofac Plast Reconstr Surg*. 2019;41:38.
38. Val M, Delcanho R, Ferrari M, Guarda Nardini L, Manfredini D. Is Botulinum Toxin Effective in Treating Orofacial Neuropathic Pain Disorders? A Systematic Review. *Toxins* (Basel). 2023;15:541.
39. Delcanho R, Val M, Guarda Nardini L, Manfredini D. Botulinum Toxin for Treating Temporomandibular Disorders: What is the Evidence? *J Oral Facial Pain Headache*. 2022;36:6-20.
40. Thambar S, Kulkarni S, Armstrong S, Nikolarakos D. Botulinum toxin in the management of temporomandibular disorders: a systematic review. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2020;58:508-19.