Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação — REASE

doi.org/10.51891/rease.v12i11.32978

AÇÃO BIOQUÍMICA E CLIVAGEM DO COMPLEXO SNARE NO TRATAMENTO COMBINADO DE HIPERTROFIA DE MASSETER E BRUXISMO COM TOXINA BOTULÍNICA

BIOCHEMICAL ACTION AND SNARE COMPLEX CLEAVAGE IN THE COMBINED TREATMENT OF MASSETER HYPERTROPHY AND BRUXISM WITH BOTULINUM TOXIN

ACCIÓN BIOQUÍMICA Y ESCISIÓN DEL COMPLEJO SNARE EN EL TRATAMIENTO COMBINADO DE LA HIPERTROFIA DEL MASETERO Y EL BRUXISMO CON TOXINA BOTULÍNICA

Francielle Nunes de Lira Cunha[1]
Rodolfo Medeiros Gonçalves de Paiva[2]
Maria Alice Aguiar Coelho[3]
Jonathan de Oliveira Rios[4]

RESUMO: Objetivo: analisar a relação entre a ação bioquímica da toxina botulínica tipo A sobre o complexo SNARE e seus efeitos no manejo concomitante da hipertrofia do masseter e do bruxismo. Métodos: revisão narrativa baseada em consultas direcionadas a registros do PubMed, textos disponíveis no PubMed Central e publicações originais dos periódicos, realizadas em novembro de 2026. Foram selecionados estudos mecanísticos, consensos e investigações clínicas pertinentes. Resultados: a clivagem seletiva da proteína SNAP-25 compromete a exocitose de acetilcolina e reduz temporariamente a ativação muscular. Ensaios clínicos sustentam a diminuição da proeminência do masseter, enquanto os efeitos sobre frequência de episódios de bruxismo e dor são heterogêneos. A redução da intensidade contrátil não demonstra, isoladamente, modificação dos mecanismos geradores do comportamento. A associação com placa oclusal não apresentou benefício adicional para espessura muscular em um ensaio específico. Alterações funcionais e incertezas sobre exposições repetidas exigem avaliação individualizada. Conclusão: a plausibilidade molecular fundamenta o controle periférico da atividade muscular, mas não comprova cura do bruxismo. O planejamento deve distinguir objetivos morfológicos, funcionais e sintomáticos.

Palavras-chave: Toxinas botulínicas tipo A. Bruxismo. Músculo masseter.

[1]Mestranda em Odontologia (PPGO-UFPI).
[2]Cirurgião-dentista. Especialista em Harmonização Orofacial (HOF). Estácio de Sá Juiz de Fora, Juiz de Fora (MG).
[3]Cirurgiã-dentista. Especialista em Implantodontia. Faculdade São Francisco do Ceará (FASC).
[4]Doutor em Biociências. Pesquisador no Centro de Pesquisa Avançada em Medicina da UNILAGO (União das Faculdades dos Grandes Lagos) (CEPAM); Pós-Graduação em Ciências da Saúde, São José do Rio Preto (SP).

ABSTRACT: Objective: to analyze the relationship between the biochemical action of botulinum toxin type A on the SNARE complex and its effects on the concomitant management of masseter hypertrophy and bruxism. Methods: a narrative review based on targeted searches of PubMed records, full texts available in PubMed Central, and original journal publications, conducted in November 2026. Relevant mechanistic studies, consensus reports, and clinical investigations were selected. Results: selective cleavage of SNAP-25 impairs acetylcholine exocytosis and temporarily reduces muscle activation. Clinical trials support reductions in masseter prominence, whereas effects on bruxism episode frequency and pain are heterogeneous. Reduced contraction intensity alone does not demonstrate modification of the mechanisms generating the behavior. Combining treatment with an occlusal splint provided no additional benefit for muscle thickness in one specific trial. Functional changes and uncertainties regarding repeated exposure require individualized assessment. Conclusion: molecular plausibility supports peripheral control of muscle activity but does not establish a cure for bruxism. Treatment planning should distinguish morphological, functional, and symptomatic goals.

Keywords: Botulinum toxins. Type A. Bruxism. Masseter muscle.

RESUMEN: Objetivo: analizar la relación entre la acción bioquímica de la toxina botulínica tipo A sobre el complejo SNARE y sus efectos en el manejo concomitante de la hipertrofia del masetero y el bruxismo. Métodos: revisión narrativa basada en consultas dirigidas a registros de PubMed, textos disponibles en PubMed Central y publicaciones originales de las revistas, realizadas en noviembre de 2026. Se seleccionaron estudios mecanísticos, consensos e investigaciones clínicas pertinentes. Resultados: la escisión selectiva de SNAP-25 compromete la exocitosis de acetilcolina y reduce temporalmente la activación muscular. Los ensayos clínicos respaldan la disminución de la prominencia del masetero, mientras que los efectos sobre la frecuencia de episodios de bruxismo y el dolor son heterogéneos. La menor intensidad contráctil no demuestra por sí sola cambios en los mecanismos generadores del comportamiento. La combinación con férula oclusal no aportó beneficios adicionales para el espesor muscular en un ensayo específico. Los cambios funcionales y las incertidumbres sobre exposiciones repetidas requieren evaluación individualizada. Conclusión: la plausibilidad molecular fundamenta el control periférico de la actividad muscular, pero no demuestra curación del bruxismo. La planificación debe distinguir objetivos morfológicos, funcionales y sintomáticos.

Palabras clave: Toxinas botulínicas tipo A. Bruxismo. Músculo masetero.

1 INTRODUÇÃO

A coexistência de hipertrofia do masseter e bruxismo impõe um problema clínico que ultrapassa a redução do volume muscular. O primeiro achado descreve uma alteração morfológica; o segundo corresponde a uma atividade dos músculos mastigatórios, com manifestações durante o sono e a vigília. Embora possam estar associados, não são diagnósticos intercambiáveis, e a presença de um masseter proeminente não identifica, por si só, a frequência ou a relevância clínica do bruxismo. Os consensos contemporâneos orientam a avaliação do

comportamento e de suas consequências, evitando classificá-lo automaticamente como doença (LOBBEZOO F, et al., 2018; VERHOEFF MC, et al., 2025).

Nesse contexto, a toxina botulínica tipo A (BoNT-A) desperta interesse por atuar sobre a transmissão neuromuscular. Seu alvo molecular é a proteína associada ao sinaptossoma de 25 kDa, denominada SNAP-25, integrante da maquinaria de fusão vesicular. A proteólise desse substrato reduz a liberação de neurotransmissores e oferece uma explicação para o enfraquecimento muscular localizado. Entretanto, a demonstração de um mecanismo farmacológico específico não estabelece automaticamente a magnitude do benefício clínico em todos os desfechos relacionados à mastigação (BLASI J, et al., 1993).

Essa distinção tornou-se mais relevante com a ampliação dos ensaios sobre proeminência do masseter. Estudos controlados demonstraram melhora do contorno facial, mas utilizaram desfechos morfológicos e populações que não necessariamente representam pacientes com bruxismo sintomático. Em sentido complementar, estudos de bruxismo empregaram medidas eletromiográficas, polissonográficas e autorreferidas, que descrevem dimensões diferentes da resposta terapêutica. A comparação entre esses conjuntos de evidências exige preservar suas diferenças de população e finalidade (CARRUTHERS J, et al., 2025; ONDO WG, et al., 2018).

O objetivo desta revisão é analisar criticamente como a ação bioquímica da BoNT-A sobre proteínas do complexo SNARE se relaciona com os benefícios, limites e riscos do manejo concomitante da hipertrofia do masseter e do bruxismo. A expressão “tratamento combinado” é empregada para discutir tanto a abordagem das duas condições no mesmo indivíduo quanto a eventual associação da toxina a medidas conservadoras, sem pressupor que essa associação seja superior à monoterapia.

2 MÉTODOS

Realizou-se uma revisão narrativa de caráter crítico e translacional. A questão orientadora foi: de que modo a clivagem de SNAP-25 pela BoNT-A explica os efeitos sobre volume do masseter, atividade muscular e sintomas relacionados ao bruxismo, e quais limites existem para extrapolar o mecanismo molecular à prática clínica? As consultas foram realizadas entre 1 de agosto e 12 de novembro de 2026, por buscas direcionadas na web a registros do PubMed, textos do PubMed Central e páginas dos periódicos responsáveis pelas publicações.

Foram utilizadas combinações dos termos em inglês “botulinum toxin”, “SNAP-25”, “SNARE”, “cleavage”, “SV2”, “masseter hypertrophy”, “masseter muscle prominence”, “sleep

bruxism", "awake bruxism", "occlusal splint" e "mandibular bone", além de buscas pelos títulos dos artigos identificados. Não houve restrição temporal prévia, para permitir a inclusão dos estudos fundamentais sobre proteólise e exocitose. A seleção foi intencional, orientada pela pertinência à pergunta, priorizando experimentos mecanísticos originais, ensaios clínicos controlados, estudos humanos de segurança e consensos sobre a definição do bruxismo.

Foram excluídos da fundamentação relatos comerciais, conteúdos de divulgação sem dados originais e publicações sem relação direta com os eixos da revisão. As informações foram conferidas nos registros bibliográficos e nos textos completos quando disponíveis. A síntese foi organizada em mecanismo molecular, resposta morfológica, desfechos do bruxismo, associação terapêutica e segurança. Consideraram-se criticamente desenho, comparador, tamanho amostral, duração e correspondência entre desfecho e conclusão.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Da organização do complexo SNARE à clivagem seletiva de SNAP-25

A exocitose sináptica depende da aproximação coordenada das membranas da vesícula e do terminal nervoso. Nesse processo, as proteínas SNARE, sigla de soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor, formam uma estrutura que inclui sinaptobrevina/VAMP, sintaxina e SNAP-25. A caracterização cristalográfica realizada por Sutton RB, et al. (1998) demonstrou um feixe de quatro hélices, com duas contribuições de SNAP-25 e uma de cada uma das outras proteínas. Essa organização fornece uma base estrutural para compreender por que a alteração de um único componente pode comprometer a fusão vesicular.

Antes de alcançar esse substrato intracelular, a neurotoxina precisa reconhecer e penetrar o terminal nervoso. Dong M, et al. (2006) identificaram a proteína de vesícula sináptica 2 (SV2) como receptor proteico da BoNT-A, demonstrando a importância dessa interação para a entrada neuronal. A seletividade do reconhecimento ajuda a explicar a ação em terminações nervosas, mas não implica que qualquer aplicação intramuscular produza distribuição homogênea ou efeito clínico idêntico. O acesso ao alvo depende de etapas celulares anteriores à proteólise.

A molécula contém uma cadeia leve enzimática ligada à cadeia pesada por uma ponte dissulfeto. Após internalização e translocação, a separação funcional das cadeias permite a ação proteolítica no citosol. Pirazzini M, et al. (2014) demonstraram experimentalmente a participação do sistema tiorredoxina–tiorredoxina redutase na redução dessa ligação. Assim,

ligação ao receptor, transporte intracelular e ativação da cadeia leve são processos distintos, embora convergentes para o bloqueio da transmissão. Esses achados são mecanísticos e não constituem evidência de que manipular esse sistema redox seja uma estratégia clínica para hipertrofia ou bruxismo.

A cadeia leve da BoNT-A atua como endopeptidase dependente de zinco. Blasi J, et al. (1993) estabeleceram a clivagem seletiva de SNAP-25; Schiavo G, et al. (1993) localizaram a ligação entre glutamina 197 e arginina 198 como alvo do sorotipo A, distinguindo-a da região clivada pelo sorotipo E. Portanto, "clivagem do complexo SNARE" deve ser entendida como abreviação da proteólise de um componente específico, e não como destruição indiscriminada de todas as proteínas do complexo. Essa precisão evita atribuir à BoNT-A o alvo molecular de outros sorotipos.

Na junção neuromuscular, o comprometimento da maquinaria de fusão reduz a exocitose de acetilcolina e, por consequência, a ativação das fibras musculares. O encadeamento molecular explica a ação periférica, mas não demonstra correção dos processos que iniciam o comportamento motor. Além disso, a resposta é reversível: em modelo experimental, De Paiva A, et al. (1999) observaram recuperação funcional com participação inicial de brotamentos nervosos e posterior retomada da atividade pelos terminais originais. A reversibilidade da transmissão não deve ser confundida com garantia de recuperação estrutural completa após qualquer regime de aplicações.

3.2 Redução do masseter e significado dos desfechos morfológicos

A tradução clínica mais direta da menor ativação muscular é a redução da proeminência do masseter. No ensaio de fase 2b de Liew S, et al. (2025), 145 participantes receberam onabotulinumtoxinA ou placebo. Aos 90 dias, a proporção com grau de proeminência igual ou inferior a 3 foi de 90,6% e 91,3% nos grupos ativos, comparada a 21,7% no controle. O achado sustenta eficácia morfológica na população estudada, mas não informa, isoladamente, se houve redução dos eventos de bruxismo, preservação mastigatória em longo prazo ou prevenção de desgaste dentário.

Em fase 3, Sun J, et al. (2026) estudaram 376 participantes e observaram melhora de pelo menos dois graus na escala de proeminência em 51,2% do grupo ativo e 2,2% do placebo, no dia 90. Os resultados também favoreceram a intervenção na percepção dos participantes. Entretanto, essas proporções não devem ser comparadas diretamente às do estudo anterior como

se indicassem perda de eficácia: os critérios de resposta foram diferentes. A consistência entre ensaios fortalece a conclusão estética, enquanto a diversidade dos critérios limita comparações numéricas simplificadas.

Outra questão é a duração da resposta. Carruthers J, et al. (2025) acompanharam 187 indivíduos por 12 meses, com possibilidade de retratamento, documentando redução de volume e proeminência. O desenho oferece informação longitudinal, mas uma ou duas intervenções em um ano não reproduzem exposição cumulativa durante muitos anos. Ademais, houve alteração localizada do sorriso em quatro participantes do grupo de maior dose. O equilíbrio entre benefício morfológico e função, portanto, não pode ser definido exclusivamente pela maior diminuição do volume facial.

3.3 Bruxismo e dissociação entre intensidade e frequência

A interpretação dos estudos clínicos depende inicialmente da caracterização do bruxismo. Lobbezoo F, et al. (2018) distinguiram as manifestações de sono e vigília e discutiram métodos instrumentais e não instrumentais de avaliação. A atualização de Verhoeff MC, et al. (2025) reforçou a necessidade de precisão conceitual e retirou a restrição "em indivíduos saudáveis" das definições específicas. Para esta revisão, a consequência prática é não equiparar relato de apertamento, desgaste dentário e registro instrumental: eles oferecem informações diferentes e podem influenciar a seleção dos participantes e a resposta observada.

No ensaio de Shim YJ, et al. (2020), 30 participantes foram randomizados e 23 completaram as avaliações. A BoNT-A reduziu a amplitude dos surtos eletromiográficos do masseter durante 12 semanas, sem modificação significativa correspondente nas variáveis de episódios. O resultado é coerente com menor expressão periférica da contração. Seu valor está justamente em mostrar que uma intervenção pode atuar sobre a intensidade muscular mesmo quando os indicadores de ocorrência do bruxismo permanecem semelhantes.

Cruse B, et al. (2022), por outro lado, encontraram redução do índice de bruxismo quatro semanas após tratamento ativo, não mantida em 12 semanas, em ensaio cruzado com dados analisados de 22 participantes. Não houve diferença nas medidas subjetivas. A divergência com a investigação polissonográfica não deve ser resolvida escolhendo apenas o resultado favorável: diferenças de registro, músculos tratados, definição dos eventos e perdas de seguimento afetam a comparabilidade. Como inferência metodológica, quando a identificação de eventos depende

da amplitude eletromiográfica, a redução dessa amplitude pode alterar a contagem detectada sem necessariamente demonstrar supressão do comando central.

A dimensão sintomática também não acompanha obrigatoriamente o registro instrumental. Ondo WG, et al. (2018), em estudo com 23 participantes randomizados, observaram resultados favoráveis na impressão clínica global e na avaliação de mudança, mas os desfechos exploratórios não apresentaram diferenças significativas. Houve alteração cosmética do sorriso em dois participantes tratados. Em conjunto, esses ensaios sugerem possível benefício para determinados sintomas, sem sustentar uma resposta uniforme em frequência, intensidade, dor e função. O Quadro 1 organiza estudos representativos e os limites de interpretação de seus resultados.

Quadro 1 – Estudos clínicos representativos e alcance dos principais achados

Estudo	Desenho e amostra	Principal achado	Limite de interpretação
Shim YJ, et al. (2020)	Ensaio com placebo; 30 randomizados	Menor amplitude eletromiográfica	Sem redução correspondente dos episódios
Cruse B, et al. (2022)	Ensaio cruzado; 22 analisados	Índice menor em quatro semanas	Efeito não mantido em 12 semanas
Sun J, et al. (2026)	Fase 3 com placebo; 376 participantes	Melhora da proeminência muscular	Desfecho estético não demonstra controle do bruxismo
Taşdemir E, et al. (2025)	Quatro grupos; 48 participantes	Redução precoce da espessura	Combinação sem benefício adicional; estudo não cego
Lee HJ, et al. (2017)	Estudo longitudinal; 20 voluntários	Redução óssea maior após repetição	Amostra pequena; sem controle não tratado
Mallya SM, et al. (2026)	Análise de fase 2; 187 adultos	Sem diferenças relevantes nas medidas ósseas	Uma ou duas aplicações; seguimento de 12 meses

Fonte: (Autores, 2026).

3.4 Associação terapêutica e individualização dos objetivos

A evidência mais diretamente relacionada à coexistência das condições foi apresentada por Taşdemir E, et al. (2025). O ensaio randomizado, não cego, incluiu 48 participantes com bruxismo e hipertrofia do masseter, distribuídos entre controle, placa oclusal, BoNT-A e combinação. A espessura muscular diminuiu mais precocemente nos grupos que receberam toxina, mas os valores se aproximaram entre os grupos aos seis meses. A combinação não demonstrou vantagem adicional. Esse achado questiona a ideia de somar intervenções apenas por apresentarem mecanismos diferentes, embora a amostra pequena e a ausência de cegamento limitem conclusões definitivas.

A ausência de benefício adicional para espessura muscular não equivale a ausência de utilidade de uma placa para todos os objetivos clínicos. Essa distinção é reforçada por Chisini LA, et al. (2024), que compararam placa oclusal e toxina em pacientes com dor muscular e provável bruxismo do sono. A investigação analisou 59 participantes e identificou resultados inferiores da toxina em parâmetros de abertura mandibular e protrusão. Logo, a escolha não deve se basear na suposição de que um maior bloqueio muscular produz necessariamente melhor função. Os desfechos precisam corresponder à queixa que motivou o atendimento.

A partir dessa leitura, propõe-se separar três objetivos no planejamento: modificar a proeminência muscular, reduzir consequências sintomáticas e preservar a função mastigatória. Essa organização é uma interpretação clínica da presente revisão, não um protocolo validado pelos ensaios citados. Ela permite reconhecer situações em que a resposta estética é satisfatória, mas a queixa funcional persiste, ou em que os sintomas melhoram sem transformação relevante do contorno. Também evita considerar o desaparecimento subjetivo do apertamento como prova de eliminação de episódios durante o sono.

O manejo concomitante exige, portanto, avaliar cada componente do problema e justificar cada intervenção. A associação com medidas conservadoras pode responder a necessidades distintas, mas sua superioridade deve ser demonstrada por comparações adequadas, e não inferida somente a partir do mecanismo da toxina. A principal lacuna é a disponibilidade limitada de estudos que avaliem simultaneamente hipertrofia confirmada, caracterização instrumental do bruxismo, desempenho mastigatório e resultados percebidos pelo paciente. O estudo de Taşdemir E, et al. (2025) aproxima essas dimensões, porém não encerra a questão da efetividade em longo prazo.

3.5 Segurança funcional e evidências sobre remodelação óssea

A redução da atividade do masseter suscita preocupação com estruturas que dependem das cargas mastigatórias. Lee HJ, et al. (2017) acompanharam 20 voluntários submetidos a uma ou duas aplicações, identificando maior redução de volume ósseo na região do ângulo mandibular no grupo de aplicações repetidas. O estudo constitui um sinal de segurança relevante, mas seu pequeno tamanho e a ausência de um grupo sem intervenção impedem converter o achado em estimativa universal de risco. Também é necessário distinguir alteração morfométrica localizada de doença óssea clinicamente estabelecida.

Hong SW e Kang JH (2020) investigaram 77 mulheres e relacionaram alterações corticais mandibulares à atrofia muscular e à redução de carga, com avaliação após 12 meses. Em contraste, Raphael KG, et al. (2020) compararam mulheres expostas e não expostas a aplicações em músculos mastigatórios e não encontraram diferenças globais importantes na densidade das regiões principais ou no volume condilar. Nesse último estudo, a diversidade de indicações e doses limita a interpretação. As divergências mostram que população, exposição e método de imagem são componentes essenciais da avaliação, não detalhes secundários.

A análise tomográfica publicada por Mallya SM, et al. (2026) acrescentou dados controlados de 187 adultos com proeminência do masseter. Não foram detectadas diferenças clinicamente relevantes nas medidas mandibulares predefinidas após uma ou duas aplicações durante 12 meses. Esse resultado se contrapõe à extrapolação de que toda aplicação causa perda óssea clinicamente significativa. Contudo, decorre do mesmo programa de fase 2 relatado por Carruthers J, et al. (2025), não constituindo uma segunda amostra independente. A exclusão de determinadas condições articulares e o seguimento de um ano restringem a generalização para pacientes vulneráveis e exposições prolongadas.

O balanço das evidências não permite afirmar dano ósseo inevitável nem ausência definitiva de risco. Estudos observacionais podem captar exposições e populações diferentes das selecionadas em ensaios; estudos controlados reduzem confundimento, mas permanecem dependentes dos desfechos e intervalos observados. Assim, a redução morfológica desejada deve ser acompanhada por avaliação da mastigação e dos sintomas, sobretudo quando se consideram novas aplicações. Essa é uma implicação prudencial da síntese, e não indicação de exames radiológicos seriados para todos os pacientes.

3.6 Limitações da síntese e prioridades de investigação

Esta revisão articula evidências que operam em níveis diferentes: experimentos demonstram o alvo molecular, ensaios estéticos avaliam proeminência e estudos de bruxismo investigam atividade ou sintomas. A conexão entre esses níveis é biologicamente plausível, mas não equivale a demonstrar uma cadeia causal completa em pacientes com as duas condições.

Para avançar, os ensaios devem definir separadamente os fenótipos de bruxismo, documentar hipertrofia, utilizar comparadores conservadores pertinentes e acompanhar resultados funcionais além da redução muscular. O cegamento dos avaliadores e o registro prospectivo de eventos adversos são especialmente relevantes quando a alteração estética torna

a intervenção perceptível. Estudos com aplicações repetidas por períodos mais longos também precisam distinguir remodelação transitória de alteração persistente e explicitar a participação do fabricante, presente em parte do programa de desenvolvimento da onabotulinumtoxinA (SUN J, et al., 2026; MALLYA SM, et al., 2026).

4 CONCLUSÃO

A BoNT-A interfere na transmissão neuromuscular pela clivagem seletiva de SNAP-25, componente do complexo SNARE, reduzindo a liberação de acetilcolina e a ativação muscular. Esse mecanismo fundamenta a redução da proeminência do masseter e pode atenuar a intensidade das contrações relacionadas ao bruxismo. Entretanto, a modificação periférica não comprova eliminação do comportamento motor, e os efeitos sobre episódios, dor e função permanecem variáveis.

No manejo concomitante de hipertrofia e bruxismo, os objetivos morfológicos e funcionais devem ser avaliados separadamente. A associação com placa oclusal não possui superioridade universal demonstrada, e a repetição de aplicações exige ponderar benefício, função e limites das evidências de segurança. Estudos com caracterização adequada das duas condições e acompanhamento prolongado são necessários para definir quais pacientes se beneficiam de estratégias combinadas.

REFERÊNCIAS

BLASI J, et al. Botulinum neurotoxin A selectively cleaves the synaptic protein SNAP-25. Nature, 1993; 365(6442): 160-163.

CARRUTHERS J, et al. Reduction of masseter muscle prominence after treatment with onabotulinumtoxinA: Primary results from a randomized phase 2 study. Journal of the American Academy of Dermatology, 2025; 92(3): 464-472.

CHISINI LA, et al. Occlusal splint or botulinum toxin-a for jaw muscle pain treatment in probable sleep bruxism: A randomized controlled trial. Journal of Dentistry, 2024; 151: 105439.

CRUSE B, et al. Efficacy of botulinum toxin type a in the targeted treatment of sleep bruxism: a double-blind, randomised, placebo-controlled, cross-over study. BMJ Neurology Open, 2022; 4(2): e000328.

DE PAIVA A, et al. Functional repair of motor endplates after botulinum neurotoxin type A poisoning: biphasic switch of synaptic activity between nerve sprouts and their parent terminals. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1999; 96(6): 3200-3205.

DONG M, et al. SV2 is the protein receptor for botulinum neurotoxin A. Science, 2006; 312(5773): 540-541.

HONG SW, KANG JH. Decreased mandibular cortical bone quality after botulinum toxin injections in masticatory muscles in female adults. Scientific Reports, 2020; 10(1): 3623.

LEE HJ, et al. Repeated injections of botulinum toxin into the masseter muscle induce bony changes in human adults: A longitudinal study. Korean Journal of Orthodontics, 2017; 47(4): 222-228.

LIEW S, et al. A Controlled Phase 2b Trial to Assess the Efficacy and Safety of a Single Intervention of OnabotulinumtoxinA for Treating Masseter Muscle Prominence. Aesthetic Surgery Journal, 2025; 45(10): 1043-1050.

LOBBEZOO F, et al. International consensus on the assessment of bruxism: Report of a work in progress. Journal of Oral Rehabilitation, 2018; 45(11): 837-844.

MALLYA SM, et al. Longitudinal Computed Tomographic Evaluation of Mandibular Bone Morphology Following OnabotulinumtoxinA Treatment of Masseter Muscle Prominence: Results of a 12-Month, Repeat-Treatment, Placebo-Controlled Study in Healthy Adults. Aesthetic Surgery Journal, 2026; sjag080.

ONDO WG, et al. Onabotulinum toxin-A injections for sleep bruxism: A double-blind, placebo-controlled study. Neurology, 2018; 90(7): e559-e564.

PIRAZZINI M, et al. Thioredoxin and its reductase are present on synaptic vesicles, and their inhibition prevents the paralysis induced by botulinum neurotoxins. Cell Reports, 2014; 8(6): 1870-1878.

RAPHAEL KG, et al. Effect of multiple injections of botulinum toxin into painful masticatory muscles on bone density in the temporomandibular complex. Journal of Oral Rehabilitation, 2020; 47(11): 1319-1329.

SCHIAVO G, et al. Botulinum neurotoxins serotypes A and E cleave SNAP-25 at distinct COOH-terminal peptide bonds. FEBS Letters, 1993; 335(1): 99-103.

SHIM YJ, et al. Botulinum Toxin Therapy for Managing Sleep Bruxism: A Randomized and Placebo-Controlled Trial. Toxins, 2020; 12(3): 168.

SUN J, et al. OnabotulinumtoxinA Treatment for Masseter Muscle Prominence: 6-Month Safety and Efficacy Results, Including Patient-Reported Outcomes, From a Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Multiregional Trial. Aesthetic Surgery Journal, 2026; 46(5): 486-494.

SUTTON RB, et al. Crystal structure of a SNARE complex involved in synaptic exocytosis at 2.4 Å resolution. Nature, 1998; 395(6700): 347-353.

TAŞDEMIR E, et al. Can Occlusal Splint or Botulinum Toxin A Therapy Reduce Masseter Muscle Thickness in Patients With Bruxism? Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2025; 83(12): 1453-1460.

VERHOEFF MC, et al. Updating the Bruxism Definitions: Report of an International Consensus Meeting. Journal of Oral Rehabilitation, 2025; 52(9): 1335-1342.