



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

**MARCADORES CEREBRAIS NO BRUXISMO
- REVISÃO BIBLIOGRÁFICA -**

Ana Teresa Ferreira Gonçalves

Orientador:

Professor Doutor Frederico Guilherme de Sousa da Costa Pereira

Co-orientador:

Dr. Júlio André Ramalho da Fonseca

Coimbra 2013

Trabalho Final do 5º ano de Medicina Dentária
com vista à atribuição do Grau de Mestre no âmbito do ciclo de estudos de
Mestrado Integrado em Medicina Dentária

*A Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra não se
responsabiliza relativamente à doutrina e à forma desta dissertação
(Regimento da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, 1931,
Art. 108, § único).*

MARCADORES CEREBRAIS NO BRUXISMO - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA -

Ana Teresa Ferreira Gonçalves

MARCADORES CEREBRAIS NO BRUXISMO

– REVISÃO BIBLIOGRÁFICA –

Ana Gonçalves

Departamento de Medicina Dentária, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal
E-mail: atfgoncalves@gmail.com

Professor Doutor Frederico Guilherme de Sousa da Costa Pereira

Laboratório de Farmacologia e Terapêutica Experimental/IBILI, Faculdade de Medicina,
Universidade de Coimbra, Portugal

Dr. Júlio André Ramalho da Fonseca

Departamento de Medicina Dentária, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

RESUMO

Introdução: O bruxismo é considerado um hábito oral voluntário ou involuntário, consciente ou inconsciente, que pode ocorrer durante a vigília ou durante o sono.¹⁻³, de carácter rítmico ou espasmódico,^{2, 4, 5} incluindo *clenching* (pressionamento inter-arcadas), *gnashing* e *grinding* (raspar e ranger dentário).^{1-4, 6-13} Apesar da fisiopatologia do bruxismo ser uma questão complexa e controversa,^{3, 14} é hoje consensual entre vários autores que a sua etiologia é multifactorial e a sua regulação central.^{1, 3, 14-25} Disfunções neuroquímicas em algumas regiões anatómicas do Sistema Nervoso Central (em particular nos núcleos da base) são relevantes para a etiologia central do bruxismo.

Objectivos: O objectivo do presente trabalho consiste na realização de uma revisão sistematizada da literatura sobre os marcadores neuroquímicos cerebrais associados ao bruxismo para melhor compreender a sua etiologia e putativos alvos terapêuticos no bruxismo.

Material e Métodos: Foi realizada uma pesquisa bibliográfica em bases de dados primárias (ex. PubMed/MEDLINE), e secundárias (ex. Cochrane), tendo sido selecionado um intervalo temporal específico compreendido entre Janeiro de 1995 e Maio de 2013. Nesta pesquisa foram encontrados 514 artigos.

Resultados: Após a pesquisa dos 514 artigos, foram seleccionados 30 artigos, com base numa triagem primária que incluiu uma avaliação sumária dos títulos e resumos. Devido ao facto de não cumprirem com a totalidade dos critérios de inclusão

estabelecidos, ou por se encontrarem repetidos na pesquisa das diferentes bases de dados, foi efectuada uma segunda triagem resultando assim uma selecção 12 artigos, com relevante interesse para esta revisão.

Discussão: O bruxismo é modulado por vários neurotransmissores do SNC. A maioria dos estudos, e os maiores níveis de evidência, apontam principalmente para distúrbios no sistema dopaminérgico central (nomeadamente secundários a drogas como as anfetaminas ou a cocaína).^{12, 26-28}. Tem sido sugerido que as perturbações dopaminérgicas quer nos núcleos da base (controlo dos movimentos orofaciais) quer no sistema límbico (emoções) estão envolvidas no bruxismo.¹¹ Outros agentes são também identificados na literatura: a adrenalina e a noradrenalina estão envolvidas nos movimentos rítmicos da mandíbula e encontram-se aumentadas em indivíduos com bruxismo.^{20, 29-32} Vários estudos sugerem o envolvimento da 5-HT1A na fisiopatologia do bruxismo. o papel do GABA tem vindo a ser reformulado e discutido; outros agentes como o sistema colinérgico e a colecistoquinina têm também sido referidos como intervenientes a considerar.

Conclusões: A avaliação de todos estes estudos clínicos e pré-clínicos permitiu constatar que os níveis cerebrais/plasmáticos de vários marcadores neuroquímicos estão directamente relacionados com a variação do número de episódios de bruxismo. Isto sugere fortemente o envolvimento do sistema nervoso central no bruxismo. Esta representa uma área de estudo promissora na tentativa de identificar alvos terapêuticos no bruxismo.

Palavras-chave: Bruxismo, Etiologia, SNC, Marcadores cerebrais.

ABSTRACT

Introduction: Bruxism is considered an oral habit voluntary or involuntary, conscious or unconscious, which can occur during wakefulness or during the sleep¹⁻³, with a rhythmic or spasmodic character,^{2, 4, 5} including clenching (inter-arch pressing) gnashing and grinding (shaving and tooth grinding).^{1-4, 6-13} Although the pathophysiology

of bruxism is a complex and controversial issue,^{3, 14} is now consensual among the authors that its etiology is multifactorial with a central regulation.^{1, 3, 14-25} Neurochemical dysfunctions in some anatomical regions of the central nervous system (particularly in the basal ganglia) are relevant to the central etiology of bruxism.

Objectives: The aim of this work consists in conducting a systematic review of the literature on brain neurochemical markers associated with bruxism to better understand the etiology and putative therapeutic targets in bruxism.

Material and Methods: It was performed a bibliographic research through primary databases (PubMed/MEDLINE), and secondary databases (Cochrane), within the time frame between January 1995 and May 2013. After the research 514 articles were found.

Results: After the search of 514 articles, 30 articles were selected based on a primary screening that included a brief assessment of titles and abstracts. Because they do not meet all the inclusion criteria, or because they are repeated in search of different databases, a second screening was performed thus resulting in a selection of 12 articles, with significant interest to this review.

Discussion: Bruxism is modulated by various neurotransmitters in the CNS. Most of the studies and the highest levels of evidence indicate especially for central dopaminergic system disorders (especially secondary to drugs such as amphetamine or cocaine).^{12, 26-28} It has been suggested that disturbances in the dopaminergic or basal ganglia (orofacial movement control) or in the limbic system (emotions) are involved in bruxism.¹¹ Other agents are also identified in the literature: adrenaline and noradrenaline are involved in rhythmic movements of the mandible and are elevated in people with bruxism.^{20, 29-32} Several studies suggest the involvement of 5-HT in the pathophysiology of bruxism; the role of GABA has been redesigned and discussed, others like the cholinergic system and cholecystokinin and have also been referred to as agents to consider.

Conclusions: A review of all these clinical and preclinical studies allowed to understand that brain / plasma levels of several neurochemical markers are directly related to the variation in the number of episodes of bruxism. This strongly suggests the involvement of the central nervous system in bruxism. This represents a promising area of study in an attempt to identify therapeutic targets in bruxism.

Keywords: Bruxism, Etiology, CNS, Cerebral markers.

ÍNDICE

RESUMO	4
ABSTRACT	5
I – INTRODUÇÃO	9
1.1 Definição e Prevalência do Bruxismo	10
1.1.1 Bruxismo Diurno	11
1.1.2 Bruxismo Do sono	12
1.2 Consequências Clínicas	13
1.3 Factores Etiológicos	13
1.3.1 Factores Periféricos/Morfológicos	14
1.3.2 Factores Centrais: alterações neuroquímicas	15
II – MATERIAIS E MÉTODOS	17
2.1 Critérios de Selecção dos Estudos	18
2.1.1 Critérios de Inclusão	18
2.1.2 Critérios de Exclusão	18
2.2 Pesquisa de Estudos	19
2.2.1 Bases de Dados Bibliográficas	19
2.3 Selecção dos Estudos	20
III – RESULTADOS	22
3.1 Resultados da Pesquisa	23
3.2 Apresentação dos resultados	24
IV – DISCUSSÃO	34

4.1 O bruxismo e o desgaste dentário	35
4.2 O bruxismo e o SNC	36
4.2.1 A neuroquímica do bruxismo	36
4.2.1.1 Monoaminas – Catecolaminas (dopamina, noradrenalina e adrenalina	37
4.2.1.1.1 Dopamina	37
4.2.1.1.2 Adrenalina e Noradrenalina	40
4.2.1.2 Indolaminas - Serotonina	42
4.2.1.3 Modificadores do sistema dopaminérgico – Anfetaminas e Opióides	43
4.2.1.3.1 Anfetaminas	43
4.2.1.3.1 Opióides	44
4.2.1.4 Aminoácidos - GABA	44
4.2.1.5 Outros	45
4.2.1.5.1 Sistema Colinérgico	45
4.2.1.5.2 Colecistoquinina	45
4.3 Outros estudos de menor nível de evidência	47
V – CONCLUSÕES	53
VI – AGRADECIMENTOS	56
VII – BIBLIOGRAFIA	58

I – INTRODUÇÃO

1.1 – Definição e prevalência do bruxismo

Segundo Okeson *et al* (2000)³³, o sistema mastigatório possui várias actividades, que podem ser divididas entre funcionais e parafuncionais. A actividade funcional ou fisiológica inclui os actos de mastigar, falar e deglutir que são controlados por reflexos protectores e músculos, que permite o correcto desempenho das funções necessárias e evitar danos.

O Bruxismo é um hábito oral com características parafuncionais, muito comum, mas também potencialmente prejudicial para as estruturas estomatognáticas.¹⁶ Apesar de não colocar a vida em risco, pode influenciar a sua qualidade, especialmente por poder originar problemas dentários e dor oro-facial.^{4 2, 12}

Actualmente, na literatura médica, o bruxismo é considerado um hábito oral voluntário ou involuntário, consciente ou inconsciente, que pode ocorrer durante a vigília ou durante o sono.¹⁻³, de carácter rítmico ou espasmódico,^{2, 4, 5} incluindo *clenching* (pressionamento inter-arcadas), *gnashing* e *grinding* (raspar e ranger dentário).^{1-4, 6-13} A sua caracterização como parafunção tem sido alvo de intensa discussão.^{2, 15}

O bruxismo é designado por bruxismo secundário ou iatrogénico quando é consequência de patologias neurológicas ou psiquiátricas tais como doença de Parkinson, depressão ou esquizofrenia, ou então quando é um efeito secundário de medicações (imagem 1).^{20, 22}

O bruxismo é uma condição muito comum na população geral, embora existam muitos dados conflituosos na literatura relativamente à sua prevalência.³⁴ Esta diferença pode estar relacionada com o facto dos critérios de inclusão nos estudos serem diferentes, nomeadamente em relação às populações estudadas e aos critérios de diagnóstico utilizados.²

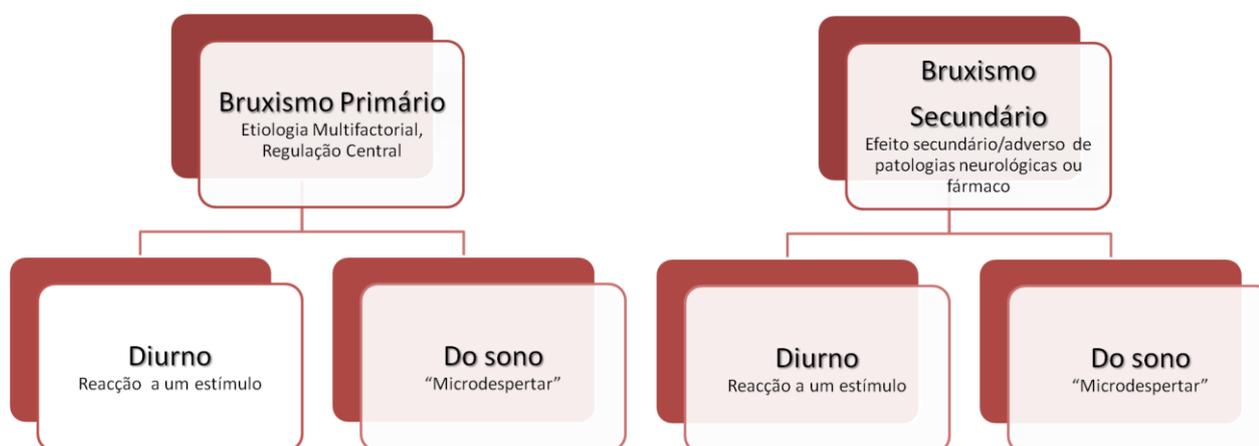
Visto os estudos epidemiológicos serem baseados em populações e metodologias diferentes, a prevalência exacta do bruxismo, nomeadamente do bruxismo do sono na população poderá ser imprecisa e subestimada. Por exemplo, o relato de indivíduos que dormem sozinhos e não têm consciência dos sons produzidos durante o seu sono, pode ser diferente dos questionários preenchidos por portadores ou familiares com diferentes definições clínicas e sintomatologia.^{2, 34}

Em relação à idade, as crianças apresentam uma taxa de prevalência elevada contudo, Lavigne *et al* (1994), referiu a diminuição dos episódios de bruxismo com a idade.^{4, 20} Esta patologia surge na adolescência, com uma prevalência de 14 a 20%, a

qual diminui ao longo dos anos.³⁵ Entre os 18 e 29 anos de idade a prevalência diminui para 13%.³⁶ Nos adultos, varia entre 5 a 8%³⁷⁻³⁹ (sendo que 20% desta percentagem corresponde ao tipo cêntrico e 6% ao tipo excêntrico²³) e a partir dos 60 anos de idade é de 3%.^{36, 40} Contudo, a prevalência na população idosa poderá ser maior que a estimada, pois as próteses em acrílico poderão diminuir os sons de ranger dentário.^{36, 40}

Muitos autores não relatam quaisquer diferenças entre géneros para a ocorrência do bruxismo.^{21, 36, 41-43} No entanto, há autores que referem uma maior predominância desta patologia no sexo feminino.^{21, 42, 43}

Figura 1. Diagrama das diferentes formas de bruxismo⁴⁵



1.1.1 – Bruxismo Diurno

O bruxismo diurno pode ser associado a tiques ou então a uma parafunção que se acredita estar associada ao stress. Esta patologia pode ocorrer concomitantemente com o bruxismo nocturno.^{15, 22}

Segundo Shetty *et al.* (2010), este movimento é normalmente uma actividade semi-voluntária e ocorre predominantemente na população do sexo feminino enquanto que não existe tal prevalência no bruxismo nocturno. Circunstantialmente o bruxismo diurno pode ser confundido com as características esteriotípicas da Doença de Parkinson ou outra doença neurodegenerativa, devido aos tremores característicos destas doenças e devido ao facto de os mecanismos neuroquímicos cerebrais envolvidos serem semelhantes aos mecanismos envolvidos no bruxismo.⁴⁶

1.1.2 - Bruxismo do Sono

O Bruxismo nocturno, mais correctamente designado como bruxismo do sono, devido ao facto de surgir quando a pessoa se encontra a dormir o que, obviamente, poderá não ocorrer apenas durante o período da noite.^{18, 43} Foi classificado pela *American Association of Sleep Disorders* como um conjunto de movimentos estereotipados que ocorrem durante o sono, caracterizados por ranger dentário e/ou apertamento inter-arcadas,^{22, 2,23, 39} e uma doença de movimento relacionada com o sono.^{22, 44, 47-49}

O bruxismo nocturno pode também ser classificado como primário ou secundário.^{18, 44} Secundário se associado a problemas médicos variados, como vai ser descrito no capítulo “Factores Etiológicos”. Pode ser primário ou idiopático se não estiver associado a nenhuma condição patológica.^{18, 44}

A etiologia deste comportamento não é totalmente conhecida, sendo alvo de intensa investigação.²⁰ Segundo Lavigne *et al.* (2008), a prevalência do bruxismo do sono é 8% na população adulta e diminui com o envelhecimento não existindo uma prevalência de género.^{20, 22}

Como o bruxismo do sono ocorre inconscientemente, os portadores desta patologia, recorrem ao Médico Dentista com queixas ao nível da musculatura da cavidade oral, dores na articulação temporomandibular (ATM) e cefaleias. O desgaste dentário, exames complementares tais como polissonografia, electromiografia (EMG) permitem confirmar a existência de bruxismo. Adicionalmente, os companheiros dos doentes podem auxiliar no diagnóstico ao reportarem a existência de ranger dos dentes durante o sono.^{22,20}

O sono encontra-se dividido em dois grandes tipos: sono “*Non-Rapid Eye Movements*” (não-REM; a fase passiva do sono) e o “*Rapid Eye Movement*” (REM; a fase activa do sono). O bruxismo nocturno ocorre essencialmente durante o sono de transição que precede o sono REM. Isto justifica-se pelo facto de durante esta fase do sono o indivíduo se encontrar em máxima hipotonia muscular.²² Apenas 10% dos episódios de bruxismo nocturno ocorrem durante o sono REM.²⁰

O bruxismo tem sido associado a distúrbios do sono primários ou ainda a medicamentos ou abuso de drogas que condicionam alterações neuroquímicas

cerebrais.^{14, 50}

Segundo Macaluso *et al.* (1998),⁵¹, os episódios de bruxismo estão associados a microdespertares em 86% dos casos. Um microdespertar é uma mudança súbita na profundidade do sono durante a qual o indivíduo entra num sono mais leve, podendo mesmo acordar. Esta resposta é acompanhada de movimentos do corpo mais bruscos como o virar na cama ou mesmo o mexer das pernas, aumento da frequência cardíaca, alterações na respiração, vasoconstricção periférica e aumento da actividade muscular. Recentemente este mesmo autor mostrou que, o bruxismo pode fazer parte do grupo das doenças de distúrbio do sono, que incluem o sonambulismo, pesadelos e falar durante o sono.¹⁴

1.2 – Consequências Clínicas

As suas consequências são várias e estão dependentes da intensidade, frequência e duração da actividade parafuncional. Podem ser musculares (dor, hipertrofia, aumento do tónus e rigidez à palpação), dentárias (originando desgaste, mobilidade, fracturas e danos periodontais) e articulares (dor, desconforto ou distúrbios na articulação temporomandibular).^{2, 9, 52} A sintomatologia mais frequente é a fadiga muscular considerada como a incapacidade de resistir durante um tempo determinado a um esforço sustentado sem que sinais e sintomas de dor e desconforto se tornem aparentes.³³ O bruxismo pode, com o seu evoluir, transformar a dor aguda em crónica, causando incapacidade e stress físico e psicológico.¹² É considerado um factor de risco para as disfunções temporomandibulares e, em particular, para a dor miofascial.¹⁶

O bruxismo é uma patologia multifactorial, devendo o Médico Dentista estar atento a qualquer destes sintomas referidos que podem apresentar-se em conjunto ou isoladamente.⁵³

1.3 – Factores Etiológicos

Apesar da fisiopatologia do bruxismo ser uma questão complexa e controversa,^{3, 14} é hoje consensual entre vários autores que a sua etiologia é multifactorial e a sua regulação central.^{1, 3, 14-25}

Têm sido sugeridos factores etiológicos com origem local, sistémica, psicológica, ocupacional, hereditária, idiopática ou factores relacionados com distúrbios do sono e parassónias.^{3, 14, 21, 22, 42, 54-63} Contudo, as interferências oclusais (no passado) e o stress emocional (actualmente) têm sido classicamente implicados como principais factores etiológicos.^{11, 42, 64-66}

Lobbezoo *et al* (2001)¹⁴, considerou que a etiologia periférica, inclui factores morfológicos como por exemplo as discrepâncias oclusais e a anatomia de estruturas ósseas. No entanto, A oclusão é considerada um factor contributivo para a frequência e intensidade do bruxismo e não um factor etiológico.¹⁸ O papel dos factores anatómico-occlusais foi, ao longo dos tempos, diminuído, questionando-se mesmo a presença e a influência destes no bruxismo.¹⁴

Recentemente a literatura/comunidade científica tem dado destaque a factores patofisiológicos envolvendo neurotransmissores no sistema nervoso central. Por exemplo, distúrbios no sistema dopaminérgico central têm sido associados ao desenvolvimento e evolução do bruxismo.¹⁴ Estas alterações centrais são consistentes com o facto do bruxismo estar associado a distúrbios do sono. Factores psicológicos como o stress e personalidade estão também associados ao bruxismo. Normalmente os indivíduos bruxómanos apresentam maiores níveis de ansiedade, stress e depressão.¹⁵

1.3.1 – Factores Periféricos / Morfológicos

As anomalias na oclusão dentária e também na articulação temporomandibular (ATM) tal como anomalias na anatomia das estruturas ósseas da região oro-facial fazem parte do grupo dos factores morfológicos.^{10, 14}

Inicialmente estes factores eram considerados os mais importantes da etiologia do bruxismo, tendo sido recentemente demonstrado que os factores oclusais / anatómicos têm um papel cada vez mais pequeno no desencadear desta patologia. Por esta razão esta patologia passou a ser considerada uma “característica oclusal” em vez de um “distúrbio oclusal”.¹⁴ Tendo sido mesmo admitido que o bruxismo era uma patologia consequente da magnitude e direcção das forças exercidas além da capacidade adaptativa do sistema estomatognático.¹⁰

Ramfjord⁶⁴ foi o primeiro clínico a estudar o bruxismo através da electromiografia (EMG). Segundo este autor, certas características oclusais eram responsáveis pelo início do bruxismo, especialmente discrepâncias entre o contacto em retrusão e a posição intercuspídea e ainda a presença de oclusão balanceada. No entanto, Rugh⁶⁷ estudou a influência de interferências oclusais artificiais produzidas em coroas da região molar durante a actividade dos músculos mastigatórios durante o sono. Esta actividade dos músculos mastigatórios foi controlada através da EMG do paciente. Neste estudo, Rugh concluiu que as interferências oclusais artificiais causam uma diminuição da actividade dos músculos mastigatórios durante o sono, tendo este resultado gerado sérias dúvidas na relação entre as alterações oclusais como etiologia do bruxismo.⁶⁷

Até agora apenas um estudo controlado estudou a relação entre o bruxismo e os factores morfológicos utilizando a polissonografia para confirmar ou refutar a presença de bruxismo. Neste estudo Lobbezzo⁶⁸ não encontrou qualquer diferença entre o grupo de indivíduos bruxómanos e o grupo de indivíduos não bruxómanos. Relativamente a alterações anatómicas da ATM associadas a interferências na oclusão dentária concluiu-se que não há também uma relação directa com o bruxismo, não sendo assim consideradas factores etiológicos do bruxismo.

1.3.2 – Factores Centrais: alterações neuroquímicas

Historicamente as interferências oclusais têm sido implicadas como principal factor etiológico. Actualmente existe um amplo consenso em torno do papel do stress emocional na etiologia do bruxismo.^{11, 42, 64-66} Assim, ao longo das últimas duas décadas, a maioria dos autores sugere uma etiologia central para o bruxismo, implicando uma mudança conceptual de etiologia periférica (ou seja, oclusal) para regulação central.^{1-3, 17, 19, 3, 14, 20, 25, 69, 70} Por exemplo, o bruxismo tem sido fortemente associado a distúrbios do sono e a uma alteração química do cérebro provocada por doenças do foro neurológico (doença de Alzheimer e Síndrome de Rett), medicações (antidepressivos inibidores da serotonina, bloqueadores dopaminérgicos), doenças do sono (síndrome da apneia do sono e síndrome das pernas inquietas associado a alterações no sono e a fenómenos de microdespertar.¹⁵) e ainda drogas ilícitas (anfetaminas, ecstasy)^{36, 49, 71} Os estudos realizados durante a última década têm focado a sua investigação na análise de factores relativos ao sistema nervoso central (SNC)^{14, 72} A desregulação da neurotransmissão da dopamina tem sido particularmente estudada¹⁷ sugerem uma),

Adicionalmente foi sugerido que os bruxómanos normalmente apresentam distúrbios de humor, níveis aumentados de hostilidade e aumento de stress. Um estudo multifactorial da população de larga escala sobre o bruxismo do sono revela uma vida stressante como um factor de risco de bruxismo.¹⁵

Embora o stress e variáveis psicossociais tenham sido associados ao bruxismo do sono,⁷³⁻⁷⁶ um estudo recente não mostrou nenhuma relação entre o stress diurno e alterações electromiográficas durante o sono.⁷⁷ No entanto, é consensual que os indivíduos com bruxismo do sono apresentam uma personalidade ansiosa, em comparação com indivíduos saudáveis.^{48, 75, 76, 78, 79}

Em modelos animais, roedores submetidos a condições de stress que envolveram beliscar a cauda, apresentaram episódios de hábitos parafuncionais orais que foram acompanhados pela diminuição da sua tensão emocional e por um aumento dos valores de dopamina essencialmente no estriado.^{80, 81} No entanto, a relação entre stress e bruxismo ainda não está inequivocamente estabelecida.¹⁵

As bases neuroquímicas do bruxismo são o alvo do presente artigo. Contudo, conforme suportam alguns autores, a hipótese de que o bruxismo é influenciado por factores periféricos não deve ser descartada.^{17, 19, 24, 52}

II- MATERIAL E MÉTODOS

2.1 Critérios de Selecção dos Estudos

2.1.1 - Critérios de Inclusão

A selecção dos artigos científicos teve como critérios de inclusão:

- Estudos sobre Bruxismo em modelos animais ou humanos;
- Artigos que abordassem a relação entre o bruxismo e marcadores neuroquímicos cerebrais;
- O nível de evidência científica, meta-análises (*Meta-Analysis* – MA), revisões sistematizadas (*Systematic Reviews* – SR) e estudos clínicos controlados e aleatorizados (*Randomized Controlled Trials* – RCTs), estudos clínicos, e relatórios de casos clínicos;
- Disponibilidade integral do texto (*Free Full Text*);
- Estudos publicados em língua inglesa e portuguesa entre Janeiro de 1995 e Maio de 2013.

2.1.2 - Critérios de Exclusão

A selecção dos estudos teve como critérios de exclusão:

- Artigos editoriais ou de opinião pessoal;
- Relatos de casos clínicos baseados em métodos observacionais ou com metodologias insuficientes na medição do bruxismo/atricção;
- Estudos que abordassem o bruxismo numa perspectiva secundária, nomeadamente em estudos de reabilitação protética, ortodôntica;
- Indisponibilidade integral do texto;
- Estudos publicados noutras línguas e fora da janela cronológica estabelecida.

2.2 – Pesquisa de Estudos

A pesquisa de estudos foi realizada em bases de dados bibliográficas através da análise de referências bibliográficas de artigos seleccionados para inclusão nesta revisão sistematizada.

2.2.1 – Bases de Dados Bibliográficas

Para esta revisão foi efectuada uma pesquisa da literatura nas seguintes bases de dados bibliográficas, primárias, mistas e secundárias:

- **PubMed/MEDLINE** (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>). Foi activado o limite temporal definido nos critérios de inclusão bem como os limites “Free Full text”, “Humans”, “Animals”, “Meta-Analysis”, “Randomized Controlled Trial”, “Systematic Reviews”, “English” e “Portuguese”.

As palavras-chave pesquisadas no campo “All fields” foram: “Bruxism”,

Desta pesquisa resultaram 158 artigos.

- **EBSCOhost** (<http://search.ebscohost.com>). Foi activado o limite temporal definido nos critérios de inclusão bem como os limites “PDF Full text”, “References Available” e “Language: English”.

As palavras-chave pesquisadas no campo “Academic Search Complete” foram: “Bruxism”,

Desta pesquisa resultaram 13 artigos.

- **CochraneCentral**(<http://www.thecochranelibrary.com/view/0/CENTRALHelp.html>). Foi activado o limite temporal definido nos critérios de inclusão bem como os limites “Review”, “Trials”, “Methods Studies”

As palavras-chave pesquisadas no campo “Search Title, Abstract, Keywords” foram: “Bruxism”,

Desta pesquisa resultaram 77 artigos.

- - **B-on** (<http://www.b-on.pt>). Foi activado o limite temporal definido nos critérios de inclusão bem como os limites “Artigos” e “Idioma: Inglês”.

As palavras-chave pesquisadas no campo “Título, Assunto” foram: “Bruxism”,

Desta pesquisa resultaram 266 artigos.

2.3. Selecção de Estudos

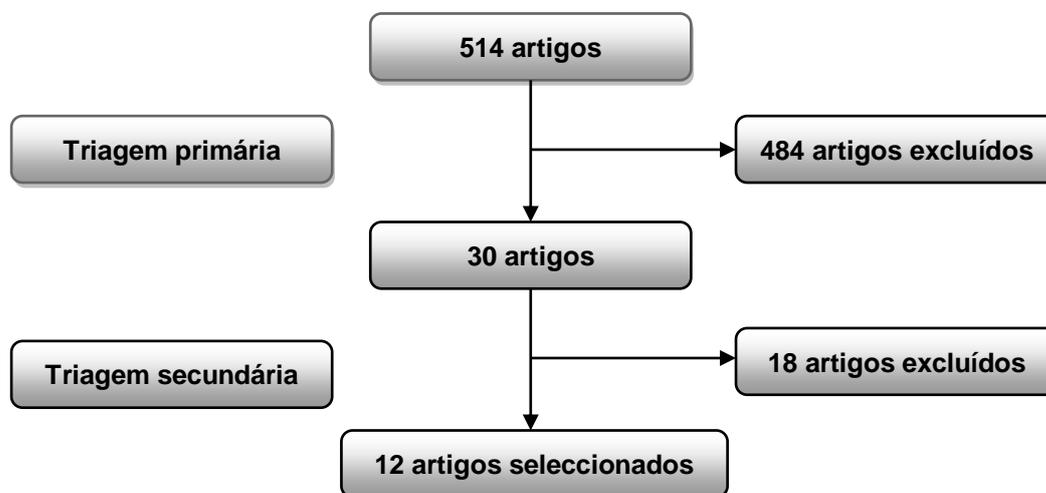
A pesquisa realizada em bases de dados bibliográficas, de evidência científica elevada, identificou um total de 514 artigos através da pesquisa realizada em bases de dados bibliográficas.

Procedeu-se a uma triagem primária de todos os artigos encontrados através da avaliação sumária de títulos e resumos. Nesta etapa, foram excluídos 484 estudos, devido ao facto da informação não se enquadrar no tema em estudo, ou mesmo por estarem repetidos nas várias bases de dados.

Restaram 30 artigos com potencial para inclusão. Seguiu-se uma avaliação detalhada destes artigos de possível relevância, os quais foram lidos integralmente e o seu conteúdo analisado de acordo com a aplicação dos critérios de inclusão previamente estabelecidos.

Foram excluídos 18 artigos, devido à falta de dados sobre os marcadores cerebrais; falta de análise de neuroquímicos através de protocolos bem estruturados e por não cumprirem com a totalidade dos critérios de inclusão previamente estabelecidos, tendo sido assim resultado 12 artigos para esta revisão.

Figura 2. Esquema representativo da triagem e selecção dos artigos para inclusão nesta revisão.



III – RESULTADOS

3.1. Resultados da Pesquisa

De acordo com a aplicação dos critérios de inclusão previamente definidos, um total de 12 artigos foram considerados elegíveis para esta revisão sistematizada, nomeadamente: Sjöholm *et al* (1996)³², Lobbezoo *et al* (1996)⁸², Lobbezoo *et al* (1997a)⁸³, Lobbezoo *et al* (1997b)⁸⁴, Mohamed *et al* (1997)⁸⁵, Gómez *et al* (1998)¹¹, Areso *et al* (1999)⁸⁶, Lavigne *et al* (2001)⁸⁷, Raigrodski *et al* (2001)⁸⁸, Alkan *et al* (2008)⁸⁹, Seraidarian *et al* (2009)⁹⁰, Saletu *et al* (2010)⁹¹.

Os estudos seleccionados são sumariamente apresentados na tabela seguinte (Tabela I), na qual é descrito o seu título/autor, tipo de estudo, métodos, número de indivíduos, fármacos/condições experimentais, mecanismos de acção, marcadores em estudo, alterações detectadas e observações/conclusões.

3.2. Apresentação dos Resultados

Tabela I – Estudos seleccionados

Autor / Título	Tipo de Estudo	Métodos	Nº de Indivíduos	Fármacos / Condições Experimentais	Mecanismos de Acção	Marcadores em Estudo	Alterações Detectadas	Observações / Conclusões
<p><i>“The effect of propranolol on sleep bruxism: Hypothetical considerations based on a case study”</i></p> <p>Sjoholm et al (1996)³²</p>	Case study	Polissonografia + Electromiografia (EMG)	1	Propranolol ou Privação do sono	Antagonista beta-adrenérgico não cardiosselectivo	Nível de contração do masseter provocada pelo propranolol ou pela privação do sono	Diminuição da contração: 72% pelo Propranolol 61% por privação do sono	Sugere-se uma ligação entre a regulação autonómica da circulação e ativação rítmica dos músculos mastigatórios, especialmente quando associada aos movimentos do corpo durante o sono

Tabela I – Estudos seleccionados (Continuação)

Autor / Título	Tipo de Estudo	Métodos	Nº de Indivíduos	Fármacos / Condições Experimentais	Mecanismos de Acção	Marcadores em Estudo	Alterações Detectadas	Observações / Conclusões
<p>“<i>Striatal D2 receptor binding in sleep bruxism: a controlled study with iodine-123-iodobenzamide and single-photon-emission computed tomography</i>”</p> <p>Lobbezoo et al (1996)⁸²</p>	<p>Ensaio clínico controlado</p>	<p>Neuroimagem funcional de receptores Dopamina D2 por tomografia computadorizada de emissão de fóton único (SPECT) + Polissonografia</p>	20	[1123]-iodobenzamida	<p>Antagonista específico dos receptores D2-radioligando</p>	<p>Receptores D2</p>	<p>Encontradas diferenças dos valores unilaterais do potencial de ligação D2 estriatal significativamente maiores para os pacientes bruxismo</p>	<p>Concluiu-se que há um desequilíbrio bilateral de receptores D2 superior em indivíduos com bruxismo, reforçando a possibilidade de que o sistema dopaminérgico central desempenha um papel na sua patofisiologia</p>

Tabela I – Estudos selecionados (Continuação)

Autor / Título	Tipo de Estudo	Métodos	Nº de Indivíduos	Fármacos / Condições Experimentais	Mecanismos de Acção	Marcadores em Estudo	Alterações Detectadas	Observações / Conclusões
<p><i>“Effects of the D2 receptor agonist bromocriptine on sleep bruxism: report of two single-patient clinical trials”</i></p> <p>Lobbezoo et al (1997a)⁸³</p>	<p>Ensaio clínico duplamente cego controlo-placebo</p>	<p>Polissonografia + EMG + SPECT</p>	<p>6 iniciais 2 finais</p>	<p>Bromocriptina</p>	<p>Agonista D2</p>	<p>Dopamina</p>	<p>1) Após 2 semanas de administração do fármaco aos pacientes verificou-se uma diminuição (20% a 30%) do número de episódios de bruxismo por hora de sono;</p> <p>2) Diminuição de ligação ao receptor D2 estriatal evidenciado por SPECT usando o antagonista do receptor D2 radioativo iodo-123-iodobenzamida</p>	<p>Este estudo sugere que o sistema dopaminérgico estriatal pode estar envolvido na modulação do bruxismo do sono</p>

Tabela I – Estudos seleccionados (Continuação)

Autor / Título	Tipo de Estudo	Métodos	Nº de Indivíduos	Fármacos / Condições Experimentais	Mecanismos de Acção	Marcadores em Estudo	Alterações Detectadas	Observações / Conclusões
<p><i>“The effect of catecholamine precursor L-dopa on sleep bruxism: a controlled clinical trial”</i></p> <p>Lobbezoo et al (1997b)⁸⁴</p>	Ensaio clínico controlado duplamente cego	EMG	10	Benserazida + L-dopa	Inibidor da descarboxilação de L-dopa + Precursor da Dopamina	Número de episódios de bruxismo	Significativa diminuição do número de episódios de bruxismo por hora de sono	Sugere-se a implicação da dopamina no bruxismo do sono.
<p><i>“A randomized double-blind clinical trial of the effect of amitriptyline on nocturnal masseteric motor activity”</i></p> <p>Mohamed et al (1997)⁸⁵</p>	Ensaio clínico randomizado duplamente cego	EMG	10	Amitriptilina (25mg) ou Placebo	Antidepressivo tricíclico - inibidor não selectivo da recaptção de serotonina e noradrenalina	Actividade electromiográfica do masseter	Não houve alterações significativas das intensidades das actividades EMG do masseter	Pequenas doses de amitriptilina não devem ser recomendadas para controle do bruxismo do sono: ausência de eficácia

Tabela I – Estudos seleccionados (Continuação)

Autor / Título	Tipo de Estudo	Métodos	Nº de Indivíduos	Fármacos / Condições Experimentais	Mecanismo de Acção	Marcadores em Estudo	Alterações Detectadas	Observações / Conclusões
<p><i>“Effects of dopaminergic drugs, occlusal disharmonies, and chronic stress on non-functional masticatory activity in the rat, assessed by incisal attrition”</i></p> <p>Gómez et al (1998)¹¹</p>	<p>Ensaio pré-Clinico</p> <p>Estirpe dos ratos?</p>	<p>Observação de actividade mastigatória não-funcional</p> <p>+</p> <p>Medição da atricção incisal</p> <p>+</p> <p>Indução de stress</p>	<p>179</p>	<p>Apomorfina (5mg/kg/dia)</p>	<p>Agonista dopaminérgico</p>	<p>Actividade mastigatória não-funcional</p>	<p>1) Apomorfina e Cocaína</p>	<p>Estes resultados suportam parcialmente a relação entre o sistema central dopaminérgico e o bruxismo. Os autores também sugerem que o stress, em geral, pode não ser um factor relevante para o desgaste dentário</p>
				<p>ou</p> <p>Cocaína (20mg/kg/dia)</p>	<p>Bloqueador do transportador de dopamina</p>		<p>2) Haloperidol</p>	
				<p>Haloperidol (1mg/kg/dia)</p>	<p>Antagonista D2</p>		<p>mastigatória não-funcional</p>	

Tabela I – Estudos selecionados (Continuação)

Autor / Título	Tipo de Estudo	Métodos	Nº de Indivíduos	Fármacos / Condições Experimentais	Mecanismos de Acção	Marcadores em Estudo	Alterações Detectadas	Observações / Conclusões
<p><i>“Occlusal disharmonies modulate central catecholaminergic activity in the rat”</i></p> <p>Areso et al (1999)⁸⁶</p>	<p>Ensaio Pré - Clínico</p> <p>Ratos Wistar</p>	<p>Quantificação dos conteúdos de Dopamina e Noradrenalina por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) no estriado, córtex frontal e hipotálamo do rato</p>	69	3-hidroxibenzilhidrazina	Inibidor da Dopa-decarboxilase	Dopamina e Noradrenalina	<p><u>Córtex Frontal</u></p> <p>Aumento dos níveis de Dopamina e não houve alterações significativas dos níveis de Noradrenalina</p> <p><u>Hipotálamo</u></p> <p>Aumento dos níveis de Dopamina e Noradrenalina</p> <p><u>Estriado</u></p> <p>Aumento dos níveis de Dopamina e Noradrenalina</p>	<p>Estes resultados promovem uma evidência experimental da modulação dos neurotransmissores da central catecolaminérgica no bruxismo</p>

Tabela I – Estudos seleccionados (Continuação)

Autor / Título	Tipo de Estudo	Métodos	Nº de Indivíduos	Fármacos / Condições Experimentais	Mecanismos de Acção	Marcadores em Estudo	Alterações Detectadas	Observações / Conclusões
<p><i>“Double blind, crossover, placebo-controlled trial with bromocriptine in patients with sleep bruxism”</i></p> <p>Lavigne et al (2001)⁸⁷</p>	<p>Ensaio clínico Duplamente cego longitudinal controlo-placebo</p>	<p>SPECT (receptores D2 e [1123]-iodobenzamida)</p>	7	Bromocriptina	Agonista D2	Dopamina	<p>Não foram encontradas alterações na densidade de receptores D2 estriatais</p>	<p>Este estudo demonstra que uma dose nocturna de Bromocriptina não modula o bruxismo do sono</p>
<p><i>“The effect of four-week administration of amitriptyline on sleep bruxism. A double-blind crossover clinical study”</i></p> <p>Raigrodski et al (2001)⁸⁸</p>	<p>Estudo clínico randomizado longitudinal duplamente cego</p>	EMG	20	<p>Amitriptilina</p> <p>ou</p> <p>Placebo</p>	<p>Antidepressivo tricíclico - inibidor não selectivo da recaptação de serotonina, noradrenalina</p>	Actividade mioeléctrica nocturna	<p>Não houve uma diminuição significativa da actividade mioeléctrica</p>	<p>Os resultados não suportam que a administração de 25mg deste fármaco, por noite durante um período de 4 semanas diminuam a actividade massetéica e consequentemente o bruxismo do sono</p>

Tabela I – Estudos selecionados (Continuação)

Autor / Título	Tipo de Estudo	Métodos	Nº de Indivíduos	Fármacos / Condições Experimentais	Mecanismos de Acção	Marcadores em Estudo	Alterações Detectadas	Observações / Conclusões
<p><i>“A proposed mechanism for diurnal/nocturnal bruxism: hypersensitivity of presynaptic dopamine receptors in the frontal lobe”</i></p> <p>Wei-Hsi Chen et al (2004)⁹²</p>	Ensaio clínico	SPECT + Electroencefalograma	3	Metoclopramida (15 mg/dia)	Antagonista D2	Resposta do bruxismo a terapêutica com metoclopramida	Resolução do bruxismo após administração de metoclopramida	<p>-Hipoperfusão do lobo frontal esquerdo dos bruxómanos;</p> <p>-O conhecimento da neuroquímica do bruxismo pode condicionar o desenvolvimento de estratégias racionais de “tratamento” do bruxismo</p>
<p><i>“On the pharmacotherapy of sleep bruxism: placebo-controlled polysomnographic and psychometric studies with clonazepam”</i></p> <p>Saletu et al (2005)⁹³</p>	Ensaio clínico controlado duplamente cego	Polissonografia + Psicometria	10	Clonazepam (1 mg)	Modulador GABA _A	Eficiência do Clonazepam, no bruxismo do sono e qualidade do sono quando comparado com placebo	Diminuição do número de episódios de bruxismo e melhoria da qualidade do sono	<p>A terapia com clonazepam melhora significativamente o bruxismo e a qualidade do sono sem alterar o comportamento dos indivíduos</p>

Tabela I – Estudos seleccionados (Continuação)

Autor / Título	Tipo de Estudo	Métodos	Nº de Indivíduos	Fármacos / Condições Experimentais	Mecanismos de Acção	Marcadores em Estudo	Alterações Detectadas	Observações / Conclusões
<p><i>“The effect of 2 sympatholytic medications – propranolol and clonidine – on sleep bruxism: experimental randomized controlled studies”</i></p> <p>Huynh et al (2006)⁹⁴</p>	<p>Ensaio clínico randomizado longitudinal controlado duplamente cego</p>	<p>Polissonografia</p>	<p>25</p>	<p>Propranolol (120 mg)</p> <p>Clonidina (0,3 mg)</p>	<p>Bloqueador β-adrenérgico não cardiosselectivo</p> <p>Agonista α₂</p>	<p>O efeito do propranolol e da clonidina no bruxismo do sono</p>	<p>Nenhuma alteração</p> <p>Reduziu o bruxismo do sono</p>	<p>Verificou-se uma redução do bruxismo do sono com a clonidina enquanto que o propranolol não demonstrou qualquer alteração</p>
<p><i>“Evaluation of Treatments in Patients with Nocturnal Bruxism on Bite Force and Occlusal Contact Area: A preliminary report”</i></p> <p>Alkan et al (2008)⁸⁹</p>	<p>Ensaio Clínico Controlado</p>	<p>Dental Prescale + Occluzer computer + Força de mordida e área de contacto</p>	<p>10</p>	<p>Amitriptilina (10 mg/dia)</p> <p>Ou</p> <p>Goteira</p>	<p>Antidepressivo tricíclico – inibidor não selectivo da recaptação de serotonina, noradrenalina</p>	<p>Força oclusal de mordida + Área de contacto oclusal como indicadores indirectos de bruxismo</p>	<p>Aumento da força de mordida e da área de contacto oclusal</p>	<p>Pode ser sugerido que a goteira será efectiva no “tratamento” do bruxismo ao contrário da amitriptilina</p>

Tabela I – Estudos seleccionados (Continuação)

Autor / Título	Tipo de Estudo	Métodos	Nº de Indivíduos	Fármacos / Condições Experimentais	Mecanismos de acção	Marcadores em Estudo	Alterações Detectadas	Observações / Conclusões
<p><i>“Urinary levels of catecholamines among individuals with and without sleep bruxism”</i></p>	<p>Ensaio clínico</p>	<p>HPLC</p>	<p>40</p>	<p>Adrenalina e Noradrenalina e Dopamina</p>	<p></p>	<p>Adrenalina e Noradrenalina e Dopamina</p>	<p>Aumento dos níveis de catecolaminas nos indivíduos com bruxismo do sono</p>	<p>Concluiu-se que os indivíduos com bruxismo do sono apresentam maiores níveis de catecolaminas na urina, sugerindo que as catecolaminas têm um importante papel na etiologia do bruxismo</p>
<p>Seraidarian <i>et al</i> (2009)⁹⁰</p>	<p>Ensaio clínico longitudinal e controlado</p>	<p>Polissonografia + Teste psicométrico + Movimentos das pernas e acordar</p>	<p>21</p>	<p>Clonazepam (1 mg)</p>	<p>Modulador GABA_A</p>	<p>Eficiência do sono; tempo de despertar e despertar noturno; o índice de mudança de fase; movimentos periódicos das pernas o índice de excitação subjetiva do sono e qualidade de despertar</p>	<p>Diminuição do número de episódios de Bruxismo</p>	<p>Clonazepam diminuiu significativamente o bruxismo do sono em todos os pacientes</p>
<p>Saletu <i>et al</i> (2010)⁹¹</p>	<p>Ensaio clínico longitudinal e controlado</p>	<p>Polissonografia + Teste psicométrico + Movimentos das pernas e acordar</p>	<p>21</p>	<p>Clonazepam (1 mg)</p>	<p>Modulador GABA_A</p>	<p>Eficiência do sono; tempo de despertar e despertar noturno; o índice de mudança de fase; movimentos periódicos das pernas o índice de excitação subjetiva do sono e qualidade de despertar</p>	<p>Diminuição do número de episódios de Bruxismo</p>	<p>Clonazepam diminuiu significativamente o bruxismo do sono em todos os pacientes</p>

IV – DISCUSSÃO

Discussão

4.1. O bruxismo e o desgaste dentário

Uma vez que para além do bruxismo, a mastigação relacionada com a alimentação contribui, também, para o desgaste dentário podemos concluir que a avaliação isolada da atrição é um método pouco fiável para avaliar o bruxismo.⁹⁵

O desgaste dentário tem sido referido como uma consequência do bruxismo em alguns estudos, apesar de um grande número destes estudos terem sido baseados em relatos dos pacientes, os quais nem sempre estão conscientes das suas parafunções ou da etiologia multifactorial do desgaste dentário.⁹⁶⁻¹⁰⁰ Uma combinação de factores mecânicos e químicos tem sido observada em pacientes com um desgaste dentário extremo, como referido anteriormente.¹⁰¹ Na literatura é possível encontrar também inúmeros artigos que referem que o bruxismo não é a causa principal do desgaste dentário e que existem outros factores contributivos para o desgaste.^{2, 97, 102-110} Assim para além do bruxismo podem estar implicados outros hábitos orais parafuncionais (onicofagia, mordilhamento de objectos), dieta com consumo excessivo de alimentos ou bebidas com baixo pH, distúrbios alimentares, refluxo gastro-esofágico, factores ambientais e profissionais, xerostomia, anomalias congénitas dos tecidos dentários.^{98, 99, 111, 112}

Num estudo epidemiológico concluiu-se que a contribuição do bruxismo para o desgaste dentário observado nos pacientes foi de apenas 3%. Assim sendo pode concluir-se que a influência do desgaste dentário como factor causal do bruxismo pode estar sobrestimada, visto não ser totalmente compreendida.⁹⁷ Um paciente que apresente um desgaste dentário severo, poderá não só ter como factor causal o bruxismo como também outros factores tais como forças exercidas durante a função oclusal, duração dos contactos dentários e presença de substâncias abrasivas e erosivas na cavidade oral, entre outros.¹¹³

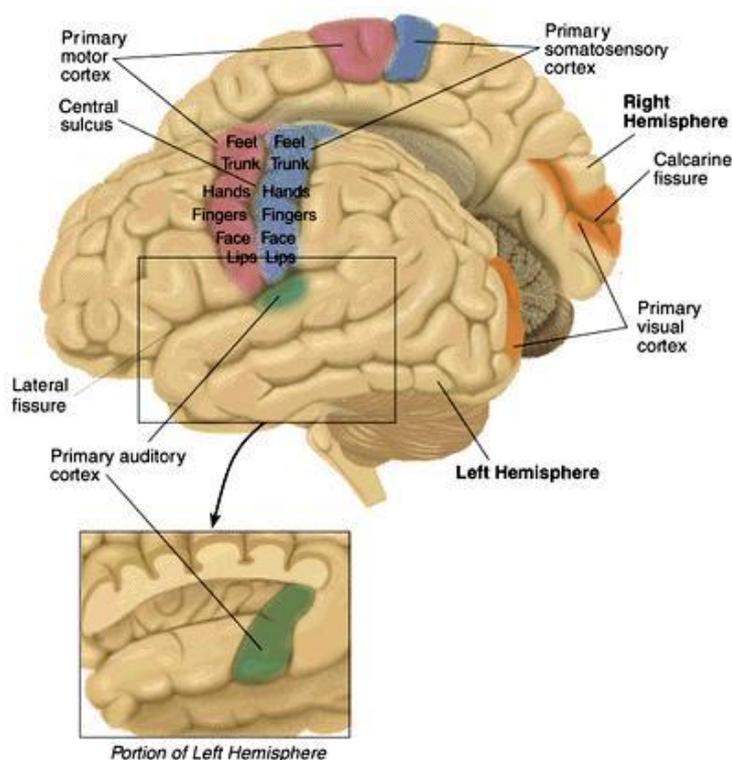
4.2. O Bruxismo e o SNC

O sistema nervoso central (SNC) é uma dos sistemas mais complexos e menos entendidos do corpo humano. A etiologia de muitos distúrbios centrais ainda é um enigma.

4.2.1 A neuroquímica do bruxismo

A actividade cerebral está dependente da força dos movimentos da área oral e maxilofacial. Com efeito, estudos humanos demonstraram que a mastigação aumenta o fluxo sanguíneo em algumas regiões cerebrais incluindo o córtex sensório-motor (Imagem 2), área motora suplementar (córtex motor), córtex insular, tálamo e cerebelo. Estes autores sugeriram ainda que a mastigação poderá funcionar como estratégia preventiva da degradação da função cerebral.¹¹⁴ Ohkubo *et al* (2013)¹¹⁴ sugeriu que a actividade da mastigação parafuncional condicionou uma menor activação do córtex sensório-motor.

Figura 3. Perspectiva lateral do hemisfério esquerdo de um cérebro humano. A vermelho e a azul estão indicados os córtex motor e somatosensorial respectivamente¹¹⁵



O bruxismo é modulado por vários neurotransmissores do SNC e relacionado principalmente com distúrbios no sistema dopaminérgico central. O uso de precursores de dopamina como a L-dopa resulta no desenvolvimento de bruxismo. Os inibidores selectivos de recaptção serotonina, como é o caso do fármaco Citalopram,^{116, 117} exercem uma influência indirecta no sistema dopaminérgico podendo causar bruxismo após uma utilização a longo prazo. As anfetaminas, que aumentam a concentração de dopamina, facilitam também o desenvolvimento de bruxismo. A nicotina, por sua vez, estimula também as actividades dopaminérgicas centrais o que pode explicar o facto de indivíduos fumadores terem uma tendência duas vezes maior para desenvolver bruxismo do que indivíduos não fumadores.¹⁵ O uso crónico de neurolépticos por pacientes psiquiátricos leva a um aumento da probabilidade destes pacientes desenvolverem bruxismo diurno.¹⁴

Os estudos da fisiopatologia do bruxismo baseados em relatos ou ensaios clínicos controlados ainda não forneceram nenhuma explicação neuroquímica. Além disso, a maioria dos neuroquímicos utilizados até hoje têm uma afinidade cruzada com outras famílias de receptores. Por exemplo, a Bromocriptina apresenta uma afinidade cruzada para receptores de dopamina e adrenalina, e o propranolol para a adrenalina e receptores de serotonina.²⁰ Além disso, várias substâncias neuroquímicas têm sido associadas a movimentos rítmicos da mandíbula, sendo mais uma vez devido à ausência de estudos controlados prematuro associa-los à fisiopatologia do bruxismo.²⁰

4.2.1.1 Monoaminas – Catecolaminas (dopamina, noradrenalina e adrenalina)

4.2.1.1.1 Dopamina

Historicamente, a primeira evidência que sugeriu uma associação entre o bruxismo e a dopamina foi baseada num estudo clínico em que um paciente com Doença de Parkinson (processo neurodegenerativo progressivo dos núcleos da base) foi tratado com L-dopa, um precursor da dopamina, tendo desenvolvido sinais e sintomas de bruxismo.^{10, 12 20}

. Tem sido sugerido que as perturbações dopaminérgicas quer nos núcleos da

base (controlo dos movimentos orofaciais) quer no sistema límbico (emoções) estão envolvidas no bruxismo. Foi sugerido, em particular, que um desequilíbrio entre as vias directa e indirecta dos núcleos da base condiciona uma alteração dos movimentos orofaciais que estão na base do bruxismo.^{10, 92}

Depois de se ter associado o bruxismo à doença de Parkinson, os investigadores começaram a estudar se os jovens adultos com bruxismo teriam alterações precoces nos níveis de dopamina no estriado.¹¹⁸ Este núcleo da base é a região do cérebro com o maior conteúdo em dopamina, tendo sido considerada a área do cérebro mais relevante relativamente ao bruxismo e aos estudos do mesmo.⁸¹

O papel da dopamina na desordem dos movimentos oromandibulares é também indirectamente suportado pela presença de bruxismo em indivíduos com esquizofrenia tratados com neurolépticos que actuam maioritariamente ao nível dos receptores D2 de dopamina.^{22, 84}

Lobbezoo *et al* (1996)⁸², realizou um ensaio clínico controlado para verificar o envolvimento da dopamina no bruxismo. Para este efeito, um grupo controlo com dez pacientes e um grupo de estudo constituído por dez pacientes com bruxismo foram injectados com [1123]-iodobenzamida, um antagonista selectivo dos receptores D2. Verificou-se então que existe um desequilíbrio entre hemisférios na densidade de receptores D2 em pacientes com bruxismo. Isto reforça a possibilidade de que o sistema central dopaminérgico e o seu desequilíbrio têm um papel importante na patofisiologia do bruxismo.

Lobbezoo *et al* (1997a)⁸³ realizou um ensaio clínico duplamente cego, utilizando imagens neurológicas conseguidas através de SPECT e ainda a polissonografia, para que se pudesse relacionar o desequilíbrio da densidade de receptores de dopamina entre hemisférios no bruxismo. Foram assim investigados os efeitos a curto prazo da bromocriptina no bruxismo do sono. Entraram no estudo inicialmente seis pacientes com bruxismo, não dependentes de drogas e sem outras co-morbilidades. Um dos pacientes desistiu do estudo devido a doença não associada ao mesmo, e três deles interromperam o estudo devido a severas reacções adversas à bromocriptina. O estudo foi completado então com os dois pacientes que não apresentaram qualquer tipo de reacções adversas ao fármaco. Depois de duas semanas de administração do fármaco, ambos os pacientes demonstraram uma diminuição de aproximadamente 20% a 30% do número de episódios de bruxismo por hora em comparação ao inicial (avaliação por

polissonografia). Paralelamente foi observada uma diminuição da densidade estriatal de receptores D2 nos bruxómanos por SPECT utilizando o antagonista D2 [I123]-iodobenzamide. Este estudo suporta também a hipótese de que o sistema dopaminérgico está envolvido na modulação do bruxismo do sono.

Um outro ensaio clínico controlado duplamente cego desenvolvido por Lobbezoo *et al* (1997b)⁸⁴ teve como objectivo estudar o efeito da administração de baixas doses de L-dopa em combinação com benserazida em dez indivíduos com bruxismo do sono. A primeira noite foi para habituação ao ambiente do laboratório e durante a segunda e a terceira noites, os pacientes receberam duas doses de L-dopa ou de placebo: a primeira dose, uma hora antes de deitar e a segunda quatro horas depois da primeira. A L-dopa resultou numa diminuição significativa do número de episódios de bruxismo por hora durante o sono, bem como uma diminuição significativa da força muscular realizada aquando dos episódios de bruxismo verificadas através de electromiografia. Isto sugere que a L-dopa promove uma acção atenuadora dos efeitos do bruxismo, causando conseqüentemente uma redução na amplitude dos valores das forças oclusais em pacientes com bruxismo do sono.⁸⁴

O estudo realizado por Lavigne *et al* (2001)⁸⁷ foi desenvolvido para avaliar também o envolvimento dos receptores D2 no bruxismo. Pacientes com episódios de bruxismo frequentes e severos sem outras co-morbilidades foram administrados com bromocriptina. O grupo controlo foi administrado com placebo e no grupo de estudo foi administrada a bromocriptina. O estudo teve a duração de duas semanas de tratamento. Para avaliar a influência da bromocriptina no receptor D2, foi utilizado [I123]-iodobenzamide. Não foram encontradas alterações na densidade de receptores D2 estriatais nem uma diminuição do número de episódios de bruxismo durante o sono, demonstrando assim que apenas uma pequena e única dose de bromocriptina antes de dormir não faz qualquer redução do número de episódios de bruxismo.⁸⁷

Estudos pré-clínicos reforçaram igualmente a hipótese da alteração da concentrações de dopamina estar relacionada com o aparecimento e desenvolvimento de episódios de bruxismo, como é o caso de Gómez *et al* (1998)¹¹ que realizou um estudo pré-clínico com um total de 179 ratos em que quis demonstrar a ligação entre a apomorfina, a cocaína e o haloperidol e a actividade mastigatória não-funcional, na qual está incluído o bruxismo. Esta actividade mastigatória foi verificada através da medição do atricção incisal. Os animais foram divididos em nove grupos (controlo n=30; sobrecarga oclusal n=15; apomorfina n=15; desarmonia oclusal e apomorfina n=30;

cocaína n=15; haloperidol n=15; haloperidol + sobrecarga oclusal n=15; stress n=15; haloperidol e stress n=15). Verificou-se um aumento da atricção no grupo em que foi induzida a sobrecarga oclusal; um aumento da actividade mastigatória não funcional (AMNF) e da atricção nos grupo em que foi administrada apomorfina; no grupo em que foi provocada desarmonia oclusal e administrada apomorfina verificou-se também um aumento da AMNF; no grupo em que foi administrada a cocaína foi verificado um aumento da atricção; no grupo em que foi administrado haloperidol não foi verificada uma redução significativa da atricção; no grupo em que foi induzido stress após a administração de haloperidol apenas se verificou uma perda de peso. Estes resultados suportam parcialmente a relação entre o sistema central dopaminérgico e o bruxismo. Os autores também sugerem que o stress, em geral, pode não ser um factor relevante para o desgaste dentário.¹¹

A medição da actividade mastigatória não funcional exibida durante a exposição a situações de stress e registos simultâneos da actividade central dopaminérgica poderia vir a esclarecer a relação entre a dopamina, stress e hábitos parafuncionais.^{80, 81, 119} Segundo Gómez *et al* (1999 e 2010)^{80, 81}, os roedores, apresentaram episódios de hábitos parafuncionais orais quando submetidos a stress (beliscar a cauda) que provavelmente contribuíram para diminuir a sua tensão emocional e para aumentar os valores de dopamina essencialmente no estriado.^{80, 81}

4.2.1.1.2 Adrenalina e Noradrenalina

A participação da adrenalina e noradrenalina no bruxismo do sono está associada à sua etiologia e modulação.⁹⁰ A adrenalina e a noradrenalina estão ainda envolvidas nos movimentos rítmicos da mandíbula, principalmente durante o sono.⁹⁰ Normalmente encontram-se aumentadas em indivíduos com bruxismo.^{20, 29-32}

Areso *et al* (1999)⁸⁶ realizou um estudo em ratos, com o objectivo de relacionar os sistemas dopaminérgico e noradrenérgico e o bruxismo no rato. Para isso efectuaram diversas desarmonias oclusais mantidas por um ou catorze dias e relacionaram estes efeitos com os índices neuroquímicos da actividade dopaminérgica e noradrenérgica em várias zonas do cérebro incluindo o córtex frontal e o hipotálamo. Demonstrou-se então que houve um aumento dos níveis de noradrenalina e nenhuma alteração quanto aos níveis de dopamina no córtex frontal, em relação ao hipotálamo, verificou-se um

aumento de dopamina e de noradrenalina e no estriado um aumento dos níveis destes mesmos marcadores.

Sjoholm *et al* (1996) realizou um estudo para verificar a relação entre o propranolol e privação do sono e a contração muscular. Apenas uma pessoa entrou neste estudo, tendo sido utilizada a electromiografia e polissonografia. Este estudo foi realizado durante três noites em que a primeira foi para habituação, na segunda o indivíduo foi privado do sono e na terceira foi-lhe administrado propranolol. Os resultados obtidos foram uma diminuição de 72% da contração muscular após a administração de propranolol e uma diminuição de 61% após a privação do sono. Estes autores sugeriram haver uma ligação entre a regulação simpática da circulação e activação rítmica dos músculos mastigatórios especialmente quando associada aos movimentos do corpo durante o sono. Deve ter-se em atenção que este estudo tem uma baixa evidência científica devido ao facto de a amostra ser extremamente pequena e a metodologia ter limitações.

Huynh *et al* (2006)⁹⁴, realizou um ensaio clínico controlado randomizado, duplamente cego com o objectivo de verificar o papel do propranolol e da clonidina no bruxismo do sono durante 4 noites. Este estudo avaliou 25 indivíduos (11 homens e 14 mulheres), todos eles controlados através de polissonografia durante as 4 noites. A primeira noite foi para habituação dos indivíduos, a segunda para diagnóstico do bruxismo do sono e a 3ª e 4ª noites para estudo dos efeitos provocados pelo propranolol (120mg) e pela clonidina (0,3mg). Após a administração de clonidina foi verificada uma redução de 61% do bruxismo do sono, enquanto que a administração de propranolol não demonstrou qualquer alteração relativamente ao bruxismo do sono.⁹⁴

Seraidarian *et al* (2009)⁹⁰ fez um estudo para verificar os níveis de adrenalina, noradrenalina e dopamina, na urina em indivíduos com e sem bruxismo. Foram constituídos dois grupos de 20 indivíduos, um grupo controlo e um grupo de indivíduos com bruxismo. Aos indivíduos dos dois grupos foram administrados vários fármacos que interferem com as catecolaminas. Através da cromatografia chegou-se à conclusão de que os níveis de catecolaminas na urina são significativamente mais altos nos indivíduos com bruxismo do que nos indivíduos sem esta patologia.⁹⁰

A amitriptilina é um anti-depressivo tricíclico, inibidor não selectivo da recaptação de noradrenalina e serotonina.,^{85, 88} Mohamed *et al* (1997)⁸⁵, realizou um estudo clínico randomizado duplamente cego em dez adultos com bruxismo do sono, aos quais foi

administrado amitriptilina (25mg/noite) e placebo (25mg/noite) durante uma semana. Com este estudo verificou-se que não existiram alterações significativas relativamente à intensidade e localização da dor nem da actividade electromiográfica do músculo masseter, registada através de electromiografia (EMG), concluindo-se assim que a toma de amitriptilina não deverá ser recomendada para o controlo do bruxismo nocturno quando associado a desconforto, como é o caso da dor muscular.⁸⁵ Por outro lado, Raigrodski *et al* (2001)⁸⁸, realizou um estudo clínico randomizado longitudinal duplamente cego com dez mulheres para verificar também a eficiência da amitriptilina na actividade do músculo masseter e indivíduos com bruxismo do sono, administrando também 25mg/noite tal como no estudo realizado por Mohamed *et al* (1997)⁸⁵, com a diferença de que neste estudo foi administrado durante quatro semanas e nas quatro semanas seguintes foi administrado placebo. Foi então registada a actividade electromiográfica unilateral, através de EMG, durante a noite na quarta e na oitava semana do estudo. Os resultados desta medição demonstraram que não houve uma diminuição significativa da actividade electromiográfica do masseter após a administração de amitriptilina,. Este estudo não sugeriu eficácia da amitriptilina no bruxismo nocturno.⁸⁸

Alkan *et al* (2008)⁸⁹ realizou um ensaio clínico controlado que incluiu 10 indivíduos com o intuito de verificar os efeitos a curto-prazo da amitriptilina, através da medição da força de mordida e da área de contacto. A amitriptilina foi administrada em 5 dos 10 indivíduos e nos outros 5 foi colocada uma goteira. Deste estudo resultou um aumento da força de mordida e da área de contacto oclusal com o tempo, havendo assim um exacerbar do bruxismo já existente nestes indivíduos após a administração de amitriptilina, sugerindo assim que a goteira oclusal será efectiva no “tratamento” do bruxismo ao contrário da amitriptilina.⁸⁹

4.2.1.2 Indolaminas – Serotonina

O papel da serotonina no aparecimento e desenvolvimento do bruxismo ainda não está completamente esclarecido e comprovado. Em alguns relatos de casos, a administração de inibidores selectivos da recaptação de serotonina têm sido associados ao aperto e ao ranger dos dentes.^{120, 121} Esta associação foi corroborada por estudos envolvendo a fluoxetina, a sertralina e a paroxetina) Distúrbios do sono e a ansiedade provocada pela inibição serotoninérgica mediada pela dopamina têm sido propostas

para justificar a associação entre 5-HT1A e bruxismo.^{15 93 32} Adicionalmente, o facto de a buspirona, agonista 5-HT1A, ter vindo a demonstrar resultados favoráveis no “tratamento” do bruxismo reforça a hipótese da 5-HT1A,¹²⁰⁻¹²⁷ No entanto, o envolvimento da 5-HT no aparecimento e desenvolvimento do bruxismo ainda não está totalmente estabelecido.^{20, 122, 128 121}

4.2.1.3 Modificadores do Sistema Dopaminérgico – Anfetaminas e Opióides

Factores relacionados com o modo de vida pessoal (consumo de álcool, cafeína, drogas e tabaco) têm também influência no bruxismo⁴⁹. Na maioria destas estereotipias suspeita-se que uma hiperfunção do sistema dopaminérgico central (SDC) será a causa subjacente. O uso abusivo de drogas que estimulam o sistema dopaminérgico central (tais como as anfetaminas ou a cocaína),^{12, 26-28} tem sido associado ao aparecimento de bruxismo em humanos.^{44, 101}

4.2.1.3.1 Anfetaminas

O abuso de drogas, como as anfetaminas ou a cocaína, ao aumentar a actividade do SDC, vai conseqüentemente induzir o aparecimento de bruxismo.^{86, 128, 129}

O abuso de anfetamina e seus análogos (eg. ecstasy ou MDMA – 3,4-metilenodióxi-N-metilanfetamina), está associado a uma maior prevalência de problemas de saúde em adultos, incluindo ansiedade, depressão, psicose e disfunções psicomotoras.¹²⁹⁻¹³¹ Imagens clínicas radiológicas a cérebros de abusadores de anfetaminas, têm demonstrado uma significativa redução dos níveis de transportadores de dopamina e conseqüente diminuição de dopamina. Existe também evidência de que existe uma diminuição dos níveis de serotonina na maioria das zonas cerebrais, tendo isto sido verificado também através de imagens radiológicas de humanos com dependência às anfetaminas.¹³²

Estudos animais têm demonstrado evidência de danos nos terminais dopaminérgicos e serotoninérgico após a administração de várias doses diferentes de anfetaminas.^{133, 134}

. Os estados hiperdopaminérgicos (como os induzidos por anfetaminas e cocaína) podem causar ranger dentário.⁴⁴ Segundo alguns estudos, muitos dos indivíduos que consomem drogas assumem que após 12 ou 24 horas do consumo ainda apresentam pressionamento inter-arcadas.^{28, 135} Foi relatado que a hiperactividade dos consumidores de anfetaminas pode causar bruxismo, o qual por sua vez pode provocar fracturas dentárias e desgaste dentário.^{12, 26-28} Finalmente, o uso crónico de drogas antidopaminérgicas (haloperidol) causa hipersensibilidade dos receptores dopaminérgicos, podendo causar ranger dentário

4.2.1.3.2 Opióides

Os opióides (e.g., morfina, heroína, metadona) diminuem os movimentos rítmicos da mandíbula, diminuindo assim o número de episódios de bruxismo.²⁰

4.2.1.4 Aminoácidos – GABA

O GABA também tem vindo a ser associado ao desenvolvimento do bruxismo. No entanto, esta hipótese tem vindo a ser reformulada, dado que o GABA tem vindo a desempenhar um papel importante no bruxismo do sono indirectamente, estando implicado no controlo do acordar, do sono e da actividade motora.¹⁰ A administração de substâncias que sejam moduladoras gabaérgicas como o clonazepan ou a gabapentina tem condicionado uma diminuição do número de episódios de bruxismo.^{93, 136, 137}

Num ensaio clínico controlado duplamente cego realizado por Saletu *et al* (2005)⁹³, envolvendo 10 indivíduos (6 mulheres e 4 homens) com bruxismo do sono (confirmado por polissonografia) e que já tinham sido sujeitos a terapia com goteiras oclusais. Cinco desses indivíduos tinham problemas de ansiedade, dois deles com depressão e todos eles padeciam de transtornos do movimento (6 com síndrome das pernas inquietas e 4 com transtorno de movimento periódico das pernas). Após uma noite de adaptação os pacientes receberam uma dose de placebo ou 1mg de clonazepam meia hora após o apagar das luzes de uma forma duplamente cega e randomizada. A polissonografia foi também utilizada para controlar o sono dos indivíduos em estudo. Em comparação com o placebo, os indivíduos aos quais foi

administrado 1mg de clonazepam apresentaram uma melhoria significativa do bruxismo e da qualidade do sono. Este estudo sugeriu que a terapia com clonazepam melhorou não só o bruxismo como também a qualidade do sono sem alterar o humor e o desempenho dos indivíduos.⁹³

Num outro ensaio clínico realizado por Saletu *et al* (2010)⁹¹, os indivíduos foram divididos em dois grupos: um controlo com 21 indivíduos bruxómanos - placebo e um grupo de estudo com 21 indivíduos bruxómanos - clonazepam. Verificou-se uma diminuição significativa do número de episódios de bruxismo no grupo em que foi administrado o clonazepam. Verificou-se ainda uma melhoria na qualidade do sono e da actividade motora.⁹¹

4.2.1.5 OUTROS

4.2.1.5.1 Sistema Colinérgico

O papel do sistema colinérgico na evolução e desenvolvimento do bruxismo ainda é desconhecido. A observação da exacerbação do bruxismo em fumadores demonstra indirectamente uma interacção potencial dos receptores de nicotina com os mecanismos responsáveis pelo bruxismo.^{138, 139} No entanto, continua por esclarecer se o hábito oral associado ao tabagismo é um factor de risco para o bruxismo ou se a activação reticular envolvida na vigília pela nicotina condiciona o bruxismo.²² Adicionalmente, a nicotina também estimula as actividades dopaminérgicas centrais o que pode explicar o facto de indivíduos fumadores terem uma tendência duas vezes maior para desenvolver bruxismo do que indivíduos não fumadores.¹⁵

4.2.1.5.2 Colecistoquinina

A colecistoquinina, uma hormona gastrointestinal que também é sintetizada por neurónios do SNC, especialmente do córtex cerebral, promove os movimentos rítmicos da mandíbula.¹⁴⁰⁻¹⁴²

Conforme os parágrafos anteriores vários agentes têm sido identificados e envolvidos no controlo da mastigação e dos movimentos rítmicos da mandíbula bem como do bruxismo. Estes agentes estão resumidos na tabela seguinte (Tabela II).

Tabela II. Resumo de alguns Neuroquímicos envolvidos na mastigação e bruxismo²⁰

Neuroquímico	Alteração na mastigação
Adenosina	- Interferência com a zona do hipotálamo responsável pelo comportamento agressivo/defensivo ^{30, 31, 143}
Adrenalina ou Noradrenalina	Facilita os movimentos rítmicos da mandíbula induzidos pelo glutamato aumentando o número de episódios de bruxismo ²⁹⁻³²
Angiotensina	Facilita a indução de movimentos rítmicos da mandíbula através da dopamina ¹⁴⁴
Colecistoquinina	Promove movimentos rítmicos da mandíbula ¹⁴⁰⁻¹⁴²
Dopamina	- Promove movimentos rítmicos da mandíbula e a discinesia oral tardia ^{29, 145-147}
GABA	Facilita os movimentos rítmicos da mandíbula (papel minor) ou inibe estes mesmos movimentos induzidos pela Dopamina ^{29, 145-147}
Glutamato	- Facilita os movimentos rítmicos da mandíbula - Facilita os neurónios motores da abertura da mandíbula - Bloqueio de fase dos movimentos rítmicos da mandíbula ^{29, 148}
Glicina	Inibe os neurónios motores do fecho da mandíbula ^{29, 148}
Histamina	Facilita os movimentos rítmicos da mandíbula
Serotonina	- Facilita os movimentos rítmicos da mandíbula - Inibidores da recaptção de serotonina selectivos aumentados no bruxismo ^{29, 149}
Opióides	Diminuem os movimentos rítmicos da mandíbula

4.3 Outros Estudos de menor nível de evidência

Nas tabelas (Tabela III) apresentadas a seguir foram incluídos alguns relatos de casos, que devido ao seu baixo nível de evidência não foram inseridos na secção de resultados desta revisão bibliográfica (não cumpriram todos os critérios de inclusão enunciados). Estes trabalhos utilizaram metodologias de medição de bruxismo apenas observacionais baseadas em relatos de pacientes ou terceiros (ex. sem recurso a polissonografia ou a EMG), sem verificação serológica dos neurotransmissores em estudo. A confirmação da existência de bruxismo é de grande importância devido ao facto de 30% da actividade oro-facial durante o sono não ser sinónimo de bruxismo do sono.⁴⁵ Adicionalmente, não se verificaram as seguintes condições: 1- classificação do tipo de bruxismo em causa: 2-a ausência de discussão da sua etiologia e da possibilidade de existência de outros fármacos influenciadores da patologia. Estes estudos e relatos de casos apesar do seu baixo nível de evidência científica são consistentes com o envolvimento das monoaminas (DA, 5-HT, NA/AD) e do GABA proposto pelos trabalhos apresentados na secção de resultados da presente dissertação. Adicionalmente estes relatos de casos chamam ainda a atenção para o putativo envolvimento da histamina (hidroxizina) e da acetilcolina (toxina botulínica) na patofisiologia do bruxismo

Tabela III – Relatos de Casos

Autor	Tipo de Estudo	Métodos	Nº de Indivíduos	Fármacos Utilizados	Mecanismos de Acção	Em Estudo	Alterações Detectadas	Observações / Conclusões
Romanelli et al (1996) ¹²²	Relato de Caso	Observação de dentes atricionados + Relato pessoal	1	Paroxetina (20mg/noite) Buspirona (5mg/noite)	Inibidor selectivo de recaptção da serotonina (ISRS) Agonista parcial 5-HT1A	Efectividade da Paroxetina na indução do bruxismo e da Buspirona no “tratamento” da mesma patologia	No 4º dia de terapêutica com Buspirona a paciente relatou uma diminuição significativa dos episódios de ranger e dor de dentes	Os médicos devem estar cientes do potencial da paroxetina na indução do bruxismo e que a buspirona pode ser uma intervenção terapêutica adequada
Leo et al (1996) ¹²⁵	Revisão de relatos de casos	Revisão da literatura de casos relatados	71	Fluoxetina (53 casos) Fluvoxamina (6 casos) Sertralina (8 casos) Paroxetina (4 casos)	ISRS	Efectividade dos ISRS na indução do bruxismo	Aumento do número de episódios de bruxismo	A indução de sintomas extrapiramidais por ISRS estão provavelmente relacionadas com o agonismo de entrada serotoninérgica para vias dopaminérgicas do SNC, sugerindo-se a modelação das vias dopaminérgicas extrapiramidais pela serotonina
Amir et al (1997) ³⁰	Relato de casos	Observação de sintomatologia + Relato pessoal	2	Propranolol	Bloqueador Beta-adrenérgico	Desenvolvimento do bruxismo associado a neuroléptico e “tratamento” do mesmo através da administração de um bloqueador beta-adrenérgico	Resposta positiva relativamente ao “tratamento” do bruxismo iatrogénico com Propranolol	Segundo os autores a resposta positiva do “tratamento” realizado com Propranolol faz este fármaco merecer mais alguns estudos como “tratamento” desta patologia

Tabela III – Relatos de Casos (Continuação)

Autor	Tipo de Estudo	Métodos	Nº de Indivíduos	Fármacos Utilizados	Mecanismos de Acção	Em Estudo	Alterações Detectadas	Observações / Conclusões
Shiwach et al (1998) ¹⁵⁰	Relato de caso	Observação + Relato pessoal	1	Risperidona (4 mg/dia)	Anti-psicótico atípico	“Tratamento” de movimentos involuntários da mandíbula através da administração de Risperidona	Efeito benéfico relativamente aos sintomas de bruxismo, resolvendo-o por completo.	As observações reforçam a ideia de que o sistema central dopaminérgico modela os movimentos da mandíbula
Bostwick et al (1999) ¹²⁴	Relato de casos	Observação de sintomatologia + Relato pessoal	4	Sertralina Bupirona	ISRS Agonista parcial 5-HT1A	Bruxismo induzido por Sertralina e “tratamento” com Bupirona	Aparecimento de episódios de bruxismo após toma de Sertralina e resolução do mesmo após toma de Bupirona	Este estudo sugere o envolvimento da serotonina no bruxismo.
Brown et al (1999) ¹³⁶	Relato de caso	Observação de sintomatologia + Relato pessoal	1	Venlafaxina Gabapentina	Inibidor da recaptção de serotonina e noradrenalina Análogo do GABA-aumento dos teores sinápticos de GABA	Bruxismo induzido por Venlafaxina e “tratamento” do mesmo com Gabapentina	Aparecimento de episódios de bruxismo após toma de Venlafaxina e resolução do mesmo após toma de Gabapentina	Os autores concluem que bruxismo secundário a antidepressivos é comum. Gabapentina pode oferecer o “tratamento” desta condição

Tabela III – Relatos de Casos (Continuação)

Autor	Tipo de Estudo	Métodos	Nº de Indivíduos	Fármacos Utilizados	Mecanismos de Acção	Em Estudo	Alterações Detectadas	Observações / Conclusões
Wise (2001) ¹¹⁷	Relato de casos	Observação oral + Relato pessoal	2	Citalopram (20-40mg/dia) Buspirona (10mg 2x/dia)	ISRS Agonista parcial 5-HT1A	Bruxismo induzido por Citalopram (40 mg/dia) e “tratamento” do mesmo com Buspirona	Resolução do bruxismo induzido por Citalopram através da administração de Buspirona	Este caso relata que o bruxismo pode ser induzido por ISRS, os autores sugeriram ainda que o bruxismo pode ser tratado com Buspirona
Kast (2005) ¹³⁷	Relato de casos	Observação + Relato pessoal e de terceiros	4	Tiagabina (4-6 mg)	Bloqueador de recaptção do GABA	Resposta do bruxismo a terapêutica com Tiagabina	Redução da sintomatologia e do número de episódios de bruxismo	A Tiagabina poderá ser um “tratamento” efectivo para o bruxismo do sono mas não para o diurno, sendo essencial um estudo controlado para suportar estas conclusões

Tabela III – Relatos de Casos (Continuação)

Autor	Tipo de Estudo	Métodos	Nº de Indivíduos	Fármacos Utilizados	Mecanismos de Acção	Em Estudo	Alterações Detectadas	Observações / Conclusões
El Maaytah et al (2006)¹⁵¹	Relato de caso	Observação	1			Eficiência da Toxina Botulínica na resolução da hiperactividade do masseter, trismus e consequentemente do bruxismo	Redução da hiperactividade do masseter, trismus e do bruxismo	Melhoria da hiperactividade do masseter, trismus e do bruxismo
Santamato et al (2010)¹⁵²	Relato de caso	Observação	1	Toxina Botulínica	Bloqueador de libertação de acetilcolina			
Sabuncuoglu et al (2009)¹²³	Relato de caso	Relato pessoal e de terceiros	1 adolescente (idade?)	Fluoxetina (20mg/dia) Bupirona (10mg/noite)	ISRS Agonista parcial 5-HT1A	Efectividade da Bupirona como “tratamento” do bruxismo induzido por Fluoxetina	Diminuição do número de episódios de bruxismo do sono induzido por Fluoxetina após administração de Bupirona	Este estudo sugere a eficácia de bupirona no bruxismo em adolescentes

Tabela III – Relatos de Casos (Continuação)

Autor	Tipo de Estudo	Métodos	Nº de Indivíduos	Fármaco Utilizado	Mecanismos de Acção	Em Estudo	Alterações Detectadas	Observações / Conclusões
Milanlioglu (2012)¹²⁶	Relato de Caso	Relato pessoal e de terceiros	1	Paroxetina (20mg/dia) Buspirona (5-10mg/noite)	ISRS Agonista parcial 5-HT1A	Indução de bruxismo do sono por Paroxetina e consequente resolução com Buspirona	Resolução do bruxismo do sono induzido pela Paroxetina	Sugere-se que a buspirona poderá ser um “tratamento” efectivo do bruxismo associado à administração de paroxetina
Oulis et al (2012)¹²⁷	Relato de caso	Observação + Relato pessoal	1	Aripiprazol (10mg)	5-HT2A antagonista and D2 partial agonist	Efectividade do Aripiprazol como “tratamento” do bruxismo	Resolução completa dos movimentos orofaciais anormais	Este estudo sugere que uma pequena dose de Aripiprazol pode ser um “tratamento” promissor do bruxismo
Ghanizaeh et al (2013)¹⁵³	Relato de casos	Relato de terceiros	3 crinaças (11, 3 e 8 anos de idade)	Hidroxizina (25mg/noite)	Antagonista H1	Efectividade da Hidroxizina no “tratamento” do bruxismo	Redução significativa da sintomatologia do bruxismo	A Hidroxizina pode ser efectiva no “tratamento” do bruxismo nas crianças

V – CONCLUSÕES

Conclusões

A maior parte dos estudos tem-se focado no bruxismo nocturno, destacando a importância da dopamina na sua fisiologia relativamente à existência de uma maior concentração de catecolaminas na urina de bruxómanos⁹⁰ à existência de um desequilíbrio na distribuição estriatal de receptores D2 entre hemisférios⁸². Os bruxómanos exibiram uma resposta positiva quer à L-Dopa quer a agonistas D2 como a bromocriptina^{83, 84}. A hipoperfusão do lobo frontal esquerdo foi observada noutras formas de bruxismo tais como bruxismo diurno/nocturno⁹². Estes bruxómanos responderam bem à metoclopramida, um antagonista D2. Chen *et al* (2004)⁹² sugeriu a existência de hipersensibilidade de receptores D2 pré-sináptico no córtex pré-frontal em doentes com bruxismo diurno/nocturno. Estes estudos não só sugerem que o bruxismo poderá estar associado quer a estados hipo- quer a estados hiperdopaminérgicos como também implicam diferentes regiões cerebrais: estriado (via dopaminérgica nigroestriada) e córtex pré-frontal (via dopaminérgica mesocortical).

A indução de bruxismo por inibidores selectivos da recaptação de 5-HT e a sua correcção pela administração do agonista parcial 5-HT_{1A} buspirona sugerem o envolvimento da 5-HT na fisiopatologia do bruxismo. Por exemplo, a serotonina pode exercer uma acção inibitória na transmissão dopaminérgica mesocortical⁹². Visto que a buspirona também possui uma actividade antagonista D2 (essencialmente pré-sináptica), isto reforça o envolvimento da modulação dopaminérgica pela serotonina.¹²⁴

O facto do consumo de anfetaminas incluindo o ecstasy estar associado a episódios de bruxismo reforça a hipótese das monoaminas. Por fim, estudos pré-clínicos também sublinharam o aumento dos níveis de DA no córtex frontal em modelos animais com actividade mastigatória não-funcional^{11, 86}. Estes modelos animais permitiram ainda a sugestão do impacto do stress no bruxismo. O envolvimento do GABA nos mecanismos do bruxismo nocturno foi também sugerido. O facto dos moduladores GABAérgicos contribuírem para a normalização do sono dos bruxómanos pode estar na génese da sua putativa eficácia nos episódios de bruxismo. Adicionalmente, moduladores GABAérgicos podem ser úteis no bruxismo associado a estados hiperdopaminérgicos.

O facto de a clonidina ter reduzido o bruxismo do sono sugere também o envolvimento do sistema simpático nesta patologia. Por outro lado, foi sugerido que a clonidina reduz a libertação de dopamina.¹⁵⁴ Este mecanismo pode também contribuir

para a correcção de episódios de bruxismo associados a estados hiperdopaminérgicos. Adicionalmente foi sugerido que a clonidine reduz a incidência da actividade rítmica muscular mastigatória característica do bruxismo do sono bem como altera o padrão de sono (NREM/REM).¹⁵⁵ Desta revisão resulta ainda a necessidade de haver mais estudos sobre o interesse putativo do propranolol (outro fármaco simpaticolítico) no “tratamento” do bruxismo do sono.

A complexidade da clínica do bruxismo é sublinhada pelo envolvimento de múltiplos sistemas neuroquímicos centrais. A exiguidade de estudos bem como as limitações científicas/técnicas apresentadas por alguns deles sugerem estarmos na presença de uma área de estudo promissora na tentativa de identificar alvos terapêuticos no bruxismo.

Um outro factor grandemente associado ao bruxismo é o desgaste dentário. Todavia, este está também associado a outros factores mecânicos e químicos para além do bruxismo, como é o caso da onicofagia, mordilhamento de objectos, consumo excessivo de bebidas e alimentos com baixo pH, xerostomia, refluxo gastro-esofágico ou mesmo distúrbios alimentares. Consequentemente a análise do desgaste dentário, pela sua dificuldade técnica e múltiplas etiologias, não parece ser um método fiável para avaliar e confirmar a existência de bruxismo.

Perspectivas Futuras

Uma dissertação de mestrado, assim como qualquer trabalho científico apresenta características e limitações próprias. Deve procurar responder a algumas questões específicas mas permitir uma abertura suficiente para suscitar outras e orientar novas linhas de investigação. Muitos dos estudos apresentados, que suportam as nossas afirmações, têm também as suas limitações, sendo elas, amostras de pequenas dimensões, terapia administrada durante um curto espaço de tempo. No entanto, compreendemos que estes estudos, embora bem desenhados e associados às limitações já referidas anteriormente, representam também limitações éticas e um grande investimento económico que impossibilitam que sejam feitos de uma forma mais completa. Seria então de interesse geral que fossem realizados mais estudos controlados com amostras maiores, tempos de estudo mais alargados e métodos de avaliação quantitativa e qualitativa adequados, por forma a podermos termos evidência mais segura relativamente a este tema.

VI – AGRADECIMENTOS

Agradecimentos

Ao meu orientador, o Senhor Professor Doutor Frederico Pereira, pelo apoio e sabedoria disponibilizados na elaboração deste trabalho. Reconheço com gratidão o valor dos preciosos conhecimentos científicos que me transmitiu.

Ao meu co-orientador, Senhor Dr. Júlio Fonseca, por toda a disponibilidade, experiência, determinação e ajuda bem como pelos seus valiosos conhecimentos e ensinamentos tão essenciais na realização desta tese.

Ao Departamento de Medicina Dentária da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra e a todos os professores e funcionários que deste fazem parte, por todos os ensinamentos e por todo o carinho e amizade, durante estes anos.

A todos os que, de forma directa ou indirecta, contribuíram para a realização deste trabalho o meu sincero obrigado.

À minha família, pais e irmão pelo amor, apoio e compreensão, fazendo com que esta tese também lhes pertença.

Aos meus grandes amigos, porque souberam compreender a minha ausência e sempre me apoiaram nesta etapa.

VII – BIBLIOGRAFIA

Bibliografia

1. Makino M, Masaki C, Tomoeda K, et al. The relationship between sleep bruxism behavior and salivary stress biomarker level. *Int J Prosthodont* 2009;22(1):43-8.
2. Koyano K, Tsukiyama Y, Ichiki R, Kuwata T. Assessment of bruxism in the clinic. *J Oral Rehabil* 2008;35(7):495-508.
3. Manfredini D, Lobbezoo F. Role of psychosocial factors in the etiology of bruxism. *J Orofac Pain* 2009;23(2):153-66.
4. Shetty S. Bruxism: a literature review. *J. Indian prosthodont Soc.* 2010;july-sept 2010 10(3):141-48.
5. Serra-Negra JM, Paiva SM, Auad SM, Ramos-Jorge ML, Pordeus IA. Signs, symptoms, parafunctions and associated factors of parent-reported sleep bruxism in children: a case-control study. *Braz Dent J* 2012;23(6):746-52.
6. DuPont JS, Jr., Brown C. Management of nocturnal bruxism with an anterior stop point appliance. *J Tenn Dent Assoc* 2008;88(4):20-4; quiz 24-5.
7. Manconi M, Zucconi M, Carrot B, et al. Association between bruxism and nocturnal groaning. *Mov Disord* 2008;23(5):737-9.
8. Tokiwa O, Park BK, Takezawa Y, et al. Relationship of tooth grinding pattern during sleep bruxism and dental status. *Cranio* 2008;26(4):287-93.
9. Rosales VP, Ikeda K, Hizaki K, et al. Emotional stress and brux-like activity of the masseter muscle in rats. *Eur J Orthod* 2002;24(1):107-17.
10. de la Hoz-Aizpurua JL, Diaz-Alonso E, LaTouche-Arbizu R, Mesa-Jimenez J. Sleep bruxism. Conceptual review and update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2011;16(2):e231-8.
11. Gomez FM, Areso MP, Giralt MT, Sainz B, Garcia-Vallejo P. Effects of dopaminergic drugs, occlusal disharmonies, and chronic stress on non-functional masticatory activity in the rat, assessed by incisal attrition. *J Dent Res* 1998;77(6):1454-64.
12. Winocur E, Gavish A, Voikovitch M, Emodi-Perlman A, Eli I. Drugs and bruxism: a critical review. *J Orofac Pain* 2003;17(2):99-111.
13. Dorland WAN. *Dorland's illustrated medical dictionary*. 32nd ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2012.
14. Lobbezoo F, Naeije M. Bruxism is mainly regulated centrally, not peripherally. *J Oral Rehabil* 2001;28(12):1085-91.
15. Shetty S, Pitti V, Satish Babu CL, Surendra Kumar GP, Deepthi BC. Bruxism: a literature review. *Journal of Indian Prosthodontic Society* 2010;10(3):141-8.
16. Manfredini D, Landi N, Fantoni F, Segu M, Bosco M. Anxiety symptoms in clinically diagnosed bruxers. *J Oral Rehabil* 2005;32(8):584-8.
17. Restrepo CC, Vasquez LM, Alvarez M, Valencia I. Personality traits and temporomandibular disorders in a group of children with bruxing behaviour. *J Oral Rehabil* 2008;35(8):585-93.
18. Klasser GD, Greene CS. Role of oral appliances in the management of sleep bruxism and temporomandibular disorders. *Alpha Omegan* 2007;100(3):111-9.
19. Restrepo C, Gomez S, Manrique R. Treatment of bruxism in children: a systematic review. *Quintessence Int* 2009;40(10):849-55.
20. Lavigne GJ, Kato T, Kolta A, Sessle BJ. Neurobiological mechanisms involved in sleep bruxism. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003;14(1):30-46.
21. Lavigne GJ, Huynh N, Kato T, et al. Genesis of sleep bruxism: motor and autonomic-cardiac interactions. *Arch Oral Biol* 2007;52(4):381-4.
22. Lavigne GJ, Houry S, Abe S, Yamaguchi T, Raphael K. Bruxism physiology and pathology: an overview for clinicians. *J Oral Rehabil* 2008;35(7):476-94.
23. Lavigne GJ, Rompre PH, Montplaisir JY. Sleep bruxism: validity of clinical research diagnostic criteria in a controlled polysomnographic study. *J Dent*

- Res 1996;75(1):546-52.
24. Nel JC, Bester SP, Snyman WD. Bruxism threshold: an explanation for successful treatment of the multifactorial aetiology of bruxism. *Australian prosthodontic journal / Australian Prosthodontic Society* 1995;9:33-7.
 25. Lobbezoo F, Van Der Zaag J, Naeije M. Bruxism: its multiple causes and its effects on dental implants - an updated review. *J Oral Rehabil* 2006;33(4):293-300.
 26. Hamamoto DT, Rhodus NL. Methamphetamine abuse and dentistry. *Oral Dis* 2009;15(1):27-37.
 27. Rees TD. Oral effects of drug abuse. *Crit Rev Oral Biol Med* 1992;3(3):163-84.
 28. Heng CK, Badner VM, Schiop LA. Meth mouth. *N Y State Dent J* 2008;74(5):50-1.
 29. Nakamura Y, Katakura N. Generation of masticatory rhythm in the brainstem. *Neurosci Res* 1995;23(1):1-19.
 30. Amir I, Hermesh H, Gavish A. Bruxism secondary to antipsychotic drug exposure: a positive response to propranolol. *Clin Neuropharmacol* 1997;20(1):86-9.
 31. Gottesmann C. Introduction to the neurophysiological study of sleep: central regulation of skeletal and ocular activities. *Arch Ital Biol* 1997;135(3):279-314.
 32. Sjolholm TT, Lehtinen I, Piha SJ. The effect of propranolol on sleep bruxism: hypothetical considerations based on a case study. *Clin Auton Res* 1996;6(1):37-40.
 33. Okeson JP, editor. *Tratamento das desordens temporomandibulares e oclusão*. 4 ed; 2000.
 34. Bader G, Lavigne G. Sleep bruxism; an overview of an oromandibular sleep movement disorder. REVIEW ARTICLE. *Sleep Med Rev* 2000;4(1):27-43.
 35. Abe K, Shimakawa M. Genetic and developmental aspects of sleeptalking and teeth-grinding. *Acta Paedopsychiatr* 1966;33(11):339-44.
 36. Lavigne GJ, Montplaisir JY. Restless legs syndrome and sleep bruxism: prevalence and association among Canadians. *Sleep* 1994;17(8):739-43.
 37. Magnusson T, Carlsson GE, Egermark I. Changes in subjective symptoms of craniomandibular disorders in children and adolescents during a 10-year period. *J Orofac Pain* 1993;7(1):76-82.
 38. Rossetti LM, Rossetti PH, Conti PC, de Araujo Cdos R. Association between sleep bruxism and temporomandibular disorders: a polysomnographic pilot study. *Cranio* 2008;26(1):16-24.
 39. Kato T, Montplaisir JY, Guitard F, et al. Evidence that experimentally induced sleep bruxism is a consequence of transient arousal. *J Dent Res* 2003;82(4):284-8.
 40. Ohayon MM, Li KK, Guilleminault C. Risk factors for sleep bruxism in the general population. *Chest* 2001;119(1):53-61.
 41. Melis M, Abou-Atme YS. Prevalence of bruxism awareness in a Sardinian population. *Cranio* 2003;21(2):144-51.
 42. Lobbezoo F, Lavigne GJ. Do bruxism and temporomandibular disorders have a cause-and-effect relationship? *J Orofac Pain* 1997;11(1):15-23.
 43. Lang R, White PJ, Machalicek W, et al. Treatment of bruxism in individuals with developmental disabilities: a systematic review. *Res Dev Disabil* 2009;30(5):809-18.
 44. Maciel RN. *Bruxismo*. São Paulo, Brasil: Editora Artes Médicas, Lda.; 2010.
 45. Huynh N, Manzini C, Rompre PH, Lavigne GJ. Weighing the potential effectiveness of various treatments for sleep bruxism. *J Can Dent Assoc* 2007;73(8):727-30.
 46. Blanchet P. Oral Dyskinesia: a clinical overview. *Int J Prosthodont* 2005;18:10-19.
 47. Rompre PH, Daigle-Landry D, Guitard F, Montplaisir JY, Lavigne GJ. Identification of a sleep bruxism subgroup with a higher risk of pain. *J Dent*

- Res 2007;86(9):837-42.
48. Bader GG, Kampe T, Tagdae T, Karlsson S, Blomqvist M. Descriptive physiological data on a sleep bruxism population. *Sleep* 1997;20(11):982-90.
 49. Lavigne GL, Lobbezoo F, Rompre PH, Nielsen TA, Montplaisir J. Cigarette smoking as a risk factor or an exacerbating factor for restless legs syndrome and sleep bruxism. *Sleep* 1997;20(4):290-3.
 50. Winocur E, Hermesh H, Littner D, et al. Signs of bruxism and temporomandibular disorders among psychiatric patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103(1):60-3.
 51. Macaluso GM, Guerra P, Di Giovanni G, et al. Sleep bruxism is a disorder related to periodic arousals during sleep. *J Dent Res* 1998;77(4):565-73.
 52. Tahara Y, Sakurai K, Ando T. Influence of chewing and clenching on salivary cortisol levels as an indicator of stress. *J Prosthodont* 2007;16(2):129-35.
 53. Primo PP, Miura CSN, Boleta-Ceranto DCF. Considerações Fisiopatológicas sobre Bruxismo. *Arq. Ciênc. Saúde UNIPAR* 2009;13(3):263-66.
 54. Pavone BW. Bruxism and its effect on the natural teeth. *J Prosthet Dent* 1985;53(5):692-6.
 55. Budtz-Jogensen E. Bruxism and trauma from occlusion. An experimental model in Macaca monkeys. *J Clin Periodontol* 1980;7(2):149-62.
 56. Kanehira H, Agariguchi A, Kato H, Yoshimine S, Inoue H. Association between stress and temporomandibular disorder. *Nihon Hotetsu Shika Gakkai Zasshi* 2008;52(3):375-80.
 57. Kato T, Rompre P, Montplaisir JY, Sessle BJ, Lavigne GJ. Sleep bruxism: an oromotor activity secondary to micro-arousal. *J Dent Res* 2001;80(10):1940-4.
 58. Kleinberg I. Bruxism: aetiology, clinical signs and symptoms. *Aust Prosthodont J* 1994;8:9-17.
 59. Machado NA, Fonseca RB, Branco CA, et al. Dental wear caused by association between bruxism and gastroesophageal reflux disease: a rehabilitation report. *J Appl Oral Sci* 2007;15(4):327-33.
 60. Manfredini D, Peretta R, Guarda-Nardini L, Ferronato G. Predictive value of combined clinically diagnosed bruxism and occlusal features for TMJ pain. *Cranio* 2010;28(2):105-13.
 61. Okeson JP. Occlusion and functional disorders of the masticatory system. *Dent Clin North Am* 1995;39(2):285-300.
 62. Okeson JP. The effects of hard and soft occlusal splints on nocturnal bruxism. *J Am Dent Assoc* 1987;114(6):788-91.
 63. Poveda Roda R, Bagan JV, Diaz Fernandez JM, Hernandez Bazan S, Jimenez Soriano Y. Review of temporomandibular joint pathology. Part I: classification, epidemiology and risk factors. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007;12(4):E292-8.
 64. Ramfjord SP. Bruxism, a clinical and electromyographic study. *J Am Dent Assoc* 1961;62:21-44.
 65. Olkinuora M. A psychosomatic study of bruxism with emphasis on mental strain and familiar predisposition factors. *Proc Finn Dent Soc* 1972;68(3):110-23.
 66. Gameiro GH, da Silva Andrade A, Nouer DF, Ferraz de Arruda Veiga MC. How may stressful experiences contribute to the development of temporomandibular disorders? *Clin Oral Investig* 2006;10(4):261-8.
 67. Rugh JD, Barghi N, Drago CJ. Experimental occlusal discrepancies and nocturnal bruxism. *J Prosthet Dent* 1984;51(4):548-53.
 68. Lobbezoo F, Rompre PH, Soucy JP, et al. Lack of associations between occlusal and cephalometric measures, side imbalance in striatal D2 receptor binding, and sleep-related oromotor activities. *J Orofac Pain* 2001;15(1):64-71.
 69. Sheikholeslam A, Holmgren K, Riise C. A clinical and electromyographic

- study of the long-term effects of an occlusal splint on the temporal and masseter muscles in patients with functional disorders and nocturnal bruxism. *J Oral Rehabil* 1986;13(2):137-45.
70. Skootsky SA, Jaeger B, Oye RK. Prevalence of myofascial pain in general internal medicine practice. *West J Med* 1989;151(2):157-60.
 71. Boutros NN, Montgomery MT, Nishioka G, Hatch JP. The effects of severe bruxism on sleep architecture: a preliminary report. *Clin Electroencephalogr* 1993;24(2):59-62.
 72. Bader G, Kampe T, Tagdae T. Body movement during sleep in subjects with long-standing bruxing behavior. *Int J Prosthodont* 2000;13(4):327-33.
 73. Glaros AG, Rao SM. Bruxism: a critical review. *Psychol Bull* 1977;84(4):767-81.
 74. Harness DM, Peltier B. Comparison of MMPI scores with self-report of sleep disturbance and bruxism in the facial pain population. *Cranio* 1992;10(1):70-4.
 75. Biondi M, Picardi A. Temporomandibular joint pain-dysfunction syndrome and bruxism: etiopathogenesis and treatment from a psychosomatic integrative viewpoint. *Psychother Psychosom* 1993;59(2):84-98.
 76. Kampe T, Tagdae T, Bader G, Edman G, Karlsson S. Reported symptoms and clinical findings in a group of subjects with longstanding bruxing behaviour. *J Oral Rehabil* 1997;24(8):581-7.
 77. Pierce CJ, Chrisman K, Bennett ME, Close JM. Stress, anticipatory stress, and psychologic measures related to sleep bruxism. *J Orofac Pain* 1995;9(1):51-6.
 78. Pingitore G, Chrobak V, Petrie J. The social and psychologic factors of bruxism. *J Prosthet Dent* 1991;65(3):443-6.
 79. Major M, Rompre PH, Guitard F, et al. A controlled daytime challenge of motor performance and vigilance in sleep bruxers. *J Dent Res* 1999;78(11):1754-62.
 80. Gomez FM, Ortega JE, Horrillo I, Meana JJ. Relationship between non-functional masticatory activity and central dopamine in stressed rats. *J Oral Rehabil* 2010.
 81. Gomez FM, Giralt MT, Sainz B, et al. A possible attenuation of stress-induced increases in striatal dopamine metabolism by the expression of non-functional masticatory activity in the rat. *Eur J Oral Sci* 1999;107(6):461-7.
 82. Lobbezoo F, Soucy JP, Montplaisir JY, Lavigne GJ. Striatal D2 receptor binding in sleep bruxism: a controlled study with iodine-123-iodobenzamide and single-photon-emission computed tomography. *J Dent Res* 1996;75(10):1804-10.
 83. Lobbezoo F, Soucy JP, Hartman NG, Montplaisir JY, Lavigne GJ. Effects of the D2 receptor agonist bromocriptine on sleep bruxism: report of two single-patient clinical trials. *J Dent Res* 1997;76(9):1610-4.
 84. Lobbezoo F, Lavigne GJ, Tanguay R, Montplaisir JY. The effect of catecholamine precursor L-dopa on sleep bruxism: a controlled clinical trial. *Mov Disord* 1997;12(1):73-8.
 85. Mohamed SE, Christensen LV, Penchas J. A randomized double-blind clinical trial of the effect of amitriptyline on nocturnal masseteric motor activity (sleep bruxism). *Cranio* 1997;15(4):326-32.
 86. Areso MP, Giralt MT, Sainz B, et al. Occlusal disharmonies modulate central catecholaminergic activity in the rat. *J Dent Res* 1999;78(6):1204-13.
 87. Lavigne GJ. Double blind, crossover, placebo-controlled trial with bromocriptine in patients with sleep bruxism. *Clin Neuropharmacol* 2001;4.
 88. Raigrodski AJ, Christensen LV, Mohamed SE, Gardiner DM. The effect of four-week administration of amitriptyline on sleep bruxism. A double-blind crossover clinical study. *Cranio* 2001;19(1):21-5.
 89. Alkan A, Bulut E, Arici S, Sato S. Evaluation of Treatments in Patients with Nocturnal Bruxism on Bite Force and Occlusal Contact Area: A preliminary

- report. *European journal of dentistry* 2008;2(4):276-82.
90. Seraidarian P, Seraidarian PI, das Neves Cavalcanti B, Marchini L, Claro Neves AC. Urinary levels of catecholamines among individuals with and without sleep bruxism. *Sleep Breath* 2009;13(1):85-8.
 91. Saletu A, Parapatics S, Anderer P, Matejka M, Saletu B. Controlled clinical, polysomnographic and psychometric studies on differences between sleep bruxers and controls and acute effects of clonazepam as compared with placebo. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2010;260(2):163-74.
 92. Chen W, Lu YC, Lui CC, Liu JS. A proposed mechanism for diurnal/nocturnal bruxism: hypersensitivity of presynaptic dopamine receptors in the frontal lobe. *Journal of Clinical Neuroscience* 2004;12:161-63.
 93. Saletu A, Parapatics S, Saletu B, et al. On the pharmacotherapy of sleep bruxism: placebo-controlled polysomnographic and psychometric studies with clonazepam. *Neuropsychobiology* 2005;51(4):214-25.
 94. Huynh N, Lavigne GJ, Lanfranchi PA, Montplaisir JY, de Champlain J. The effect of 2 sympatholytic medications--propranolol and clonidine--on sleep bruxism: experimental randomized controlled studies. *Sleep* 2006;29(3):307-16.
 95. GECT M. *Management of Temporomandibular Disorders in the General Dental Practice*. Quintessence Publishing Co 1999.
 96. van 't Spijker A, Kreulen CM, Creugers NH. Attrition, occlusion, (dys)function, and intervention: a systematic review. *Clin Oral Implants Res* 2007;18 Suppl 3:117-26.
 97. Johansson A, Johansson AK, Omar R, Carlsson GE. Rehabilitation of the worn dentition. *J Oral Rehabil* 2008;35(7):548-66.
 98. Sato S, Hotta TH, Pedrazzi V. Removable occlusal overlay splint in the management of tooth wear: a clinical report. *J Prosthet Dent* 2000;83(4):392-5.
 99. Ganddini MR, Al-Mardini M, Graser GN, Almog D. Maxillary and mandibular overlay removable partial dentures for the restoration of worn teeth. *J Prosthet Dent* 2004;91(3):210-4.
 100. Wickens JL. Tooth surface loss. 6. Prevention and maintenance. *Br Dent J* 1999;186(8):371-6.
 101. Magnusson GECT. *Management of Temporomandibular Disorders in the General Dental Practice*: Quintessence Publishing Co; 1999.
 102. Fonseca J, Nicolau P, Daher T. Maxillary overlay removable partial dentures for the restoration of worn teeth. *Compend Contin Educ Dent* 2011;32(3):12, 14-20; quiz 21, 32.
 103. Larson TD. Tooth wear: when to treat, why, and how. Part One. *Northwest Dent* 2009;88(5):31-8.
 104. Larson TD. Tooth wear: when to treat, why, and how. Part two. *Northwest Dent* 2009;88(6):19-28.
 105. Kaidonis JA. Tooth wear: the view of the anthropologist. *Clin Oral Investig* 2008;12 Suppl 1:S21-6.
 106. Raigrodski AJ, Dogan S. Concepts and considerations of tooth wear: part I--the chemical component. *Pract Proced Aesthet Dent* 2007;19(8):511-2.
 107. Pontefract HA. Erosive toothwear in the elderly population. *Gerodontology* 2002;19(1):5-16.
 108. Chadwick RG, Mitchell HL. Presentation of quantitative tooth wear data to clinicians. *Quintessence Int* 1999;30(6):393-8.
 109. Smith BG, Bartlett DW, Robb ND. The prevalence, etiology and management of tooth wear in the United Kingdom. *J Prosthet Dent* 1997;78(4):367-72.
 110. Budtz-Jorgensen E, Thylstrup A. The effect of controlled oral hygiene in overdenture wearers. *Acta Odontol Scand* 1988;46(4):219-5.
 111. Davies SJ, Gray RJ, Qualtrough AJ. Management of tooth surface loss. *Br Dent J* 2002;192(1):11-6, 19-23.

112. Harley K. Tooth wear in the child and the youth. *Br Dent J* 1999;186(10):492-6.
113. Isacson G, Bodin L, Selden A, Barregard L. Variability in the quantification of abrasion on the Bruxcore device. *J Orofac Pain* 1996;10(4):362-8.
114. Ohkubo C, Morokuma M, Yoneyama Y, Matsuda R, Lee JS. Interactions between occlusion and human brain function activities. *J Oral Rehabil* 2013;40(2):119-29.
115. , UCSF NaPa Lateral view of the left side of a human brain. <http://keck.ucsf.edu/~sabes/SensorimotorCortex/S1.htm>.
116. Kwak YT, Han IW, Lee PH, Yoon JK, Suk SH. Associated conditions and clinical significance of awake bruxism. *Geriatr Gerontol Int* 2009;9(4):382-90.
117. Wise MEJ. Citalopram-induced bruxism. *The British Journal of Psychiatry* 2001;10.
118. Lobbezoo Fea. Effects of the D2 receptor agonist bromocriptine on sleep bruxism: report of two single-patient clinical trials. *J Dent Res* 1997;76.
119. Fillenz M. In vivo neurochemical monitoring and the study of behaviour. *Neurosci Biobehav Rev* 2005;29(6):949-62.
120. Ellison JM, Stanziani P. SSRI-associated nocturnal bruxism in four patients. *J Clin Psychiatry* 1993;54(11):432-4.
121. Gerber PE, Lynd LD. Selective serotonin-reuptake inhibitor-induced movement disorders. *Ann Pharmacother* 1998;32(6):692-8.
122. Romanelli F, Adler DA, Bungay KM. Possible paroxetine-induced bruxism. *Ann Pharmacother* 1996;30(11):1246-8.
123. Sabuncuoglu O, Ekinci O, Berkem M. Fluoxetine-induced sleep bruxism in an adolescent treated with buspirone: a case report. *Spec Care Dentist* 2009;29(5):215-7.
124. Bostwick JM, Jaffee MS. Buspirone as an antidote to SSRI-induced bruxism in 4 cases. *J Clin Psychiatry* 1999;60(12):857-60.
125. Leo RJ. Movement disorders associated with the serotonin selective reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry* 1996;57(10):449-54.
126. Milanlioglu A. Paroxetine-induced severe sleep bruxism successfully treated with buspirone. *Clinics (Sao Paulo)* 2012;67(2):191-2.
127. Oulis P, Dimitrakopoulos S, Konstantakopoulos G, Tsaltas E, Kollias K. Low-dose aripiprazole in the treatment of SSRI-induced bruxism. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2012;24(3):E39.
128. Beers E, van Grootheest AC. [Bruxism as a side effect of serotonin reuptake inhibitors]. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 2007;114(9):388-90.
129. Vollenweider FX, Gamma A, Liechti M, Huber T. Psychological and cardiovascular effects and short-term sequelae of MDMA ("ecstasy") in MDMA-naive healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology* 1998;19(4):241-51.
130. Darke S, Kaye S, McKetin R, Dufou J. Major physical and psychological harms of methamphetamine use. *Drug and alcohol review* 2008;27(3):253-62.
131. Homer BD, Solomon TM, Moeller RW, et al. Methamphetamine abuse and impairment of social functioning: a review of the underlying neurophysiological causes and behavioral implications. *Psychol Bull* 2008;134(2):301-10.
132. Kish SJ, Fitzmaurice PS, Boileau I, et al. Brain serotonin transporter in human methamphetamine users. *Psychopharmacology (Berl)* 2009;202(4):649-61.
133. Cadet JL, Krasnova IN, Jayanthi S, Lyles J. Neurotoxicity of substituted amphetamines: molecular and cellular mechanisms. *Neurotox Res* 2007;11(3-4):183-202.
134. Krasnova IN, Cadet JL. Methamphetamine toxicity and messengers of death. *Brain Res Rev* 2009;60(2):379-407.
135. Redfearn PJ, Agrawal N, Mair LH. An association between the regular use

- of 3,4 methylenedioxy-methamphetamine (ecstasy) and excessive wear of the teeth. *Addiction* 1998;93(5):745-8.
136. Brown E. Antidepressant-induced bruxism successfully treated with gabapentin – Case report. *J Am Dent Assoc* 1999;130.
 137. Kast RE. Tiagabine may reduce bruxism and associated temporomandibular joint pain. *Anesth Prog* 2005;52(3):102-4.
 138. Madrid G. Cigarette smoking and bruxism. 1998;87.
 139. Ahlberg J. Reported bruxism and biopsychosocial symptoms: a longitudinal study. 2004;32.
 140. Nishikawa T, Tanaka M, Koga I, Uchida Y. Biphasic and long-lasting effect of ceruletide on tardive dyskinesia. *Psychopharmacology (Berl)* 1985;86(1-2):43-4.
 141. Kojima T, Yamauchi T, Miyasaka M, et al. Treatment of tardive dyskinesia with ceruletide: a double-blind, placebo-controlled study. *Psychiatry Res* 1992;43(2):129-36.
 142. Stoessl AJ, Polanski E. Neuroleptic-induced chewing movements in the rat are suppressed by peripherally but not centrally administered CCK and abolished by bilateral subdiaphragmatic vagotomy. *Neuropharmacology* 1993;32(6):555-60.
 143. Nagy JI, Buss M, Daddona PE. On the innervation of trigeminal mesencephalic primary afferent neurons by adenosine deaminase-containing projections from the hypothalamus in the rat. *Neuroscience* 1986;17(1):141-56.
 144. Gerstner GE, Goldberg LJ, De Bruyne K. Angiotensin II-induced rhythmic jaw movements in the ketamine-anesthetized guinea pig. *Brain Res* 1989;478(2):233-40.
 145. Spooren WP, Piosik PA, Cools AR. Dopamine D1 receptors in the sub-commissural part of the globus pallidus and their role in oro-facial dyskinesia in cats. *Eur J Pharmacol* 1991;204(2):217-22.
 146. Lublin H. Dopamine receptor agonist- and antagonist-induced behaviors in primates previously treated with dopamine receptor antagonists: the pathogenetic mechanisms of acute oral dyskinesia. *Clin Neuropharmacol* 1995;18(6):533-51.
 147. Lublin H, Gerlach J, Peacock L. Effect of D1 and D2 agonists in primates withdrawn from long-term treatment with haloperidol: the potential role of dopamine D1 receptors in dyskinesia. *Clin Neuropharmacol* 1992;15(6):448-58.
 148. Lund JP, Kolta A, Westberg KG, Scott G. Brainstem mechanisms underlying feeding behaviors. *Curr Opin Neurobiol* 1998;8(6):718-24.
 149. Di Matteo V, De Blasi A, Di Giulio C, Esposito E. Role of 5-HT(2C) receptors in the control of central dopamine function. *Trends Pharmacol Sci* 2001;22(5):229-32.
 150. Shiwach RS, Woods S. Risperidol and withdrawal bruxism in Lewy body dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998;13(1):65-6.
 151. El Maaytah M, Jerjes W, Upile T, et al. Bruxism secondary to brain injury treated with botulinum toxin-A: a case report. *Head Face Med* 2006;2:41.
 152. Santamato A, Panza F, Di Venere D, et al. Effectiveness of botulinum toxin type A treatment of neck pain related to nocturnal bruxism: a case report. *J Chiropr Med* 2010;9(3):132-7.
 153. Ghanizadeh A. Treatment of bruxism with hydroxyzine. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17(6):839-41.
 154. Jentsch JD, Sanchez D, Elsworth JD, Roth RH. Clonidine and guanfacine attenuate phencyclidine-induced dopamine overflow in rat prefrontal cortex: mediating influence of the alpha-2A adrenoceptor subtype. *Brain Res* 2008;1246:41-6.
 155. Carra MC, Macaluso GM, Rompre PH, et al. Clonidine has a paradoxical effect on cyclic arousal and sleep bruxism during NREM sleep. *Sleep* 2010;33(12):1711-6.