

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE MARINGÁ - UNICESUMAR

CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

**ANNA JÚLIA FERRONATO COSSA
THAIS REGINA SIGNORINI REZENDE**

**A TOXINA BOTULÍNICA DEVE SER USADA NO TRATAMENTO DO
BRUXISMO DO SONO?**

Revisão de Literatura

MARINGÁ

2021

**ANNA JÚLIA FERRONATO COSSA
THAIS REGINA SIGNORINI REZENDE**

**A TOXINA BOTULÍNICA DEVE SER USADA NO TRATAMENTO DO BRUXISMO
DO SONO?**

Revisão de Literatura

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de graduação em Odontologia, como parte do requisito para a obtenção do título de cirurgiã-dentista, sob a orientação do Prof. Dr. Rodrigo Lorenzi Poluha.

**MARINGÁ
2021**

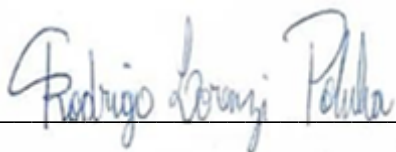
FOLHA DE APROVAÇÃO

**ANNA JÚLIA FERRONATO COSSA
THAIS REGINA SIGNORINI REZENDE**

**A TOXINA BOTULÍNICA DEVE SER USADA NO TRATAMENTO DO BRUXISMO
DO SONO?**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Centro Universitário de Maringá – Unicesumar como requisito do curso de graduação em Odontologia, para a obtenção do título de Bacharel(a) em Odontologia, sob a orientação do Prof. Dr. Rodrigo Lorenzi Poluha.

Aprovado em ____ de _____ 2021.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Rodrigo Lorenzi Poluha – Universidade Cesumar – UNICESUMAR

Prof. Me. Gustavo Zanna - Universidade Cesumar – UNICESUMAR

Prof. Me. Wagner Simm - Universidade Cesumar -UNICESUMAR

RESUMO

O Bruxismo é caracterizado como um conjunto de hábitos, sendo eles o apertamento e o ranger dos dentes, durante a contração dos músculos mastigatórios, tendo como uma de suas principais consequências o desgaste dental. Segundo estudos, não há comprovações de tratamento efetivos, porém algumas intervenções têm sido indicadas, como a aplicação intramuscular da toxina botulínica. A toxina botulínica é produzida por uma bactéria (*Clostridium botulinum*), e sua aplicação consiste em bloquear a chegada da ordem de contração na musculatura. O objetivo deste estudo foi revisar a literatura a respeito da aplicabilidade da toxina botulínica no tratamento do bruxismo do sono, investigando se este fármaco deve ou não ser indicado à parafunção em questão. As pesquisas foram feitas nas bases de dados Pubmed, Cochrane Library, Scielo, Google Scholar, Medline, e artigos publicados em revistas e jornais odontológicos. Pela falta de trabalhos científicos de alta qualidade e pelos resultados inconclusivos dos estudos realizados até o momento, concluiu-se que a aplicação da toxina botulínica como exclusivo controle do bruxismo do sono não é considerável, uma vez que a toxina não age na gênese do bruxismo.

Palavras-chave: Toxina botulínica, Bruxismo do sono.

ABSTRACT

Bruxism is characterized by a set of habits, teeth grinding and jaw clenching, during the contraction of masticatory muscles, having tooth wear as one of its major consequences. According to studies, there is no proof of effective treatments, although some interventions have been indicated, such as intramuscular Botulinum Toxin injection. The toxin is produced by a bacterium (*Clostridium botulinum*), and the injection consists in blocking the muscular contraction command arrival. The goal of this study was to review the literature regarding the applicability of the Botulinum Toxin to the treatment of sleeping bruxism, investigating if this drug should be indicated to the present parafunction through searches in Pubmed, Cochrane Library, Scielo, Google Scholar, and Medline databases, among articles published in dental magazines and journals. Due to the lack of high-quality scientific articles and the inconclusive results from the studies carried out up to the moment, the injection of Botulinum Toxin as an exclusive control for Sleep Bruxism is not recommended, once the toxin does not work on the genesis of sleep bruxism.

Keywords: Botulinum Toxin; Sleep Bruxism.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	7
2 METODOLOGIA.....	8
3 REVISÃO DE LITERATURA.....	8
4 CONCLUSÃO.....	12
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	12

INTRODUÇÃO

O termo Bruxismo tem origem na palavra grega “*brychein*”, que significa “*ranger dos dentes*”, sendo caracterizado por um conjunto de hábitos que envolvem o apertar e ranger os dentes através da contração dos músculos mastigatórios (AASM, 2005; LAVIGNE et al., 2005).

Existem dois fenótipos do bruxismo que se diferem devido a individualidades fisiopatológicas e ao ciclo circadiano, sendo eles o Bruxismo em Vigília (BV) e o Bruxismo do Sono (BS) (LOBBEZOO et al., 2013; LAVIGNE et al., 2005). O BS pode ser classificado como primário (quando sua causa não é reconhecida) ou como secundário (quando possui causa especificadamente encontrada) (LAVIGNE et al., 2005; KLASSER et al., 2015). O BS não é uma condição que se caracteriza como doença, porém deverá ser abordada para que se cesse ou minimize os prejuízos causados, principalmente o desgaste dental acentuado, sensibilidade e/ ou dor nos dentes, fraturas, além da hipertrofia muscular mandibular (PAESANI et al., 2010). Segundo a literatura, ainda não há comprovações de tratamentos efetivos (LOBBEZOO et al., 2008). No entanto, diversas intervenções tem sido propostas como *biofeedback*, técnicas de relaxamento como a “higiene do sono” e injeção intramuscular de Toxina Botulínica - A (TxB-A) (MESKO et al., 2017).

Visando a reflexão de que a redução pontual da força de contração dos músculos mastigatórios reduziria o desgaste dentário inicial, a TxB-A é introduzida como uma forma de manejar os efeitos deletérios do bruxismo (GUARDA-NARDINI et al., 2008). Tal toxina advém da fermentação da bactéria anaeróbia, gram-positiva, denominada *Clostridium botulinum* (DRESSLER; SABERI; BARBOSA, 2005), que ao ser administrada por via intramuscular, inibe a liberação de acetilcolina (ACh) nas terminações neuromusculares, tornando as fibras musculares relaxadas e sem movimentação devido à ausência de estímulos (COLHADO; BOEING; ORTEGA, 2009).

Baseado no efeito neuromuscular da TxB, a literatura tem buscado investigar se a TxB pode ser considerada para o BS. No entanto, os resultados são divergentes, o que prejudica a atuação clínica. Sendo assim, uma análise crítica da literatura que busque investigar se TxB deve ou não ser considerada uma opção terapêutica para o BS poderá ser benéfica aos clínicos e aos pacientes.

O presente trabalho objetiva revisar a literatura a respeito da aplicabilidade da TxB no tratamento do BS, investigando se a TxB deve ou não ser indicada.

METODOLOGIA

A revisão da literatura foi realizada por meio de artigos científicos publicados em periódicos indexados nas bases de dados Pubmed, Cochrane Library, Scielo, Google Scholar e Medline. Foram utilizadas as palavras-chave: “*Botulinum Toxin*”, “Toxina botulínica”, “*Sleep Bruxism*” e “Bruxismo do sono”. A pesquisa incluiu artigos publicados em revistas e jornais odontológicos, na língua inglesa e portuguesa, assim como livros e outras publicações científicas. Foram incluídos os estudos que abordavam o assunto de interesse dessa revisão, incluindo os conceitos de bruxismo e a atuação da toxina botulínica para a melhora dos efeitos causados pelo bruxismo do sono. Não houve restrição quanto à data de publicação dos artigos.

REVISÃO DE LITERATURA

O bruxismo do sono (BS) é caracterizado como um comportamento motor oromandibular repetitivo, comumente associado à microdespertares adrenérgicos (AASM, 2005; CUNALI et al., 2012). Os estudos descrevem o BS como um evento cuja a gênese se dá no Sistema Nervoso Central (SNC), justificado pela oscilação dos níveis de dopamina causado pelos microdespertares durante o sono. Como resultado, tem-se uma cascata de eventos: elevação dos níveis de adrenalina, aumento da frequência cardíaca, início de movimentos sequenciais e espontâneos da musculatura supra-hiódea e conseqüentemente, a indução nos efeitos periféricos, como o ranger dos dentes. (SUNDÉN-KURONEN et al., 1983; ARESO et al., 1999; PRIMO et al., 2009; SERAIDARIAN, CAVALCANTI, 2002; GUYTON, HALL, 1998; MACEDO, 2008; CUCCIA, 2008).

No que se diz respeito ao diagnóstico do BS, a polissonografia (PSG) é considerada o *gold standard* dos modelos instrumentais, pois detecta e caracteriza de forma específica e detalhada os episódios sequenciais de atividade muscular mastigatória rítmica (AMMR) que intercorrem o sono. (CARRA; HUYNH; LAVIGNE, 2012; CARRA et al., 2015). Porém, outras formas alternativas de diagnóstico são utilizadas, como placas oclusais resilientes, através da observação de seus desgastes de uso (SINGH; BERRY, 1985), relatos do paciente, sinais e sintomas, que resultam

em diagnósticos possíveis/prováveis de bruxismo, mas não definitivos (LOBBEZOO et al, 2008).

Existem diversos efeitos deletérios do bruxismo, como os desgastes dentários, mobilidade dental, hipertrofia muscular, trincas de esmalte e de restaurações (CASETT et al., 2017). Contudo, levantam-se hipóteses positivas, tal como o bruxismo ser indicador de obstrução das vias aéreas durante o sono, mas os autores ressaltam ainda não ser comprovada a existência de funções fisiológicas benéficas nestes eventos (LOBBEZOO, 2013).

A TxB é uma das mais potentes toxinas bacterianas existentes, sendo sintetizada através da bactéria *Clostridium botulinum*. O resultado dessa fermentação está identificado em sete cepas diferentes: A, B, C, D, E, F e G, onde cada subtipo é responsável por uma neurotoxina diferente (UNNO; SAKATO; ISSY, 2005). A molécula da toxina botulínica do tipo A (TxB-A) é composta por duas porções, a porção de cadeia leve (catalítica) (POLI, 2002), responsável pela atividade que impede a liberação dos neurotransmissores, bloqueando as vesículas de fusão pré-sináptica (DRESSLER; SABERI; BARBOSA, 2005) e a porção de cadeia pesada (POLI, 2002), se subdividindo em duas porções: Hn e Hc. Hn tem uma estrutura helicoidal, com associação nas atividades de fusão da membrana e envolvimento nas formações de canais iônicos seletivos transmembrânicos. Hc é composta por beta-proteínas e apresentada pelos domínios Hc-N e Hc-C. Ela está envolvida com a ligação específica dos receptores neuronais existentes na superfície externa dos neurônios colinérgicos periféricos. Sendo assim, essa cadeia é responsável pela ligação aos receptores extracelulares, auxílio da translocação da cadeia leve para o citoplasma e a internalização das células nervosas (DRESSLER; SABERI; BARBOSA, 2005).

O mecanismo de ação da TxB realiza-se em três etapas: ligação ao terminal nervoso colinérgico, internalização/translocação e inibição cálcio-dependente da liberação do neurotransmissor. Na ligação ao terminal nervoso colinérgico a TxB liga-se a um receptor encontrado nos neurônios colinérgicos na junção neuromuscular. Em seguida, na internalização/translocação, após a ligação neuronal, o processo se inicia dividido em duas fases, a entrada rápida e a entrada lenta. Em meio ácido (pH baixo), ocorrem as mudanças na estrutura proteica da molécula, de modo que a cadeia pesada facilite a entrada da cadeia leve. Por fim, ocorre a inibição cálcio-dependente da liberação do neurotransmissor, que através da atividade proteolítica zinco-dependente, da cadeia leve que quebra seletivamente as ligações peptídicas de

uma proteína SNARE (essencial para a liberação do neurotransmissor cálcio-dependente), ocorre à inibição da exocitose da acetilcolina. Com isso, a cadeia leve consegue executar seu efeito, rompendo as proteínas responsáveis pela integração das vesículas de acetilcolina com a membrana celular do terminal nervoso, diminuindo a contração muscular (WOHLFARTH, KAMPE, BIGALKE, 2004; MEJIA, VUONG, JANKOVIC, 2005; GRABOSKI, GRAY, BURNHAM, 2005).

O uso da TxB-A na odontologia está além das indicações presentes na bula do medicamento, sendo gerenciada como forma alternativa de tratamento, inexistindo um protocolo clínico padronizado (RAMIRESZ-CASTANEDA et. al, 2013). Assim, uma grande quantidade de protocolos foram adotados em estudos distintos, com escolha da dose aplicada de acordo com o tamanho e força do músculo de escolha (GUARDA-NARDINI et. al, 2008; LEE et. al, 2008; DRESSLER; SABERI; BARBOSA; 2005). Alguns autores ainda divergem opiniões sobre a efetividade do fármaco em questão em suas pesquisas. Shim et al. (2014) alegam como resultado da aplicação da TxB, a diminuição da rigidez mandibular nos grupos musculares massetérico e temporal. Também, Guarda-Nardini et al.(2008), Radaelli (2011) e Bolayir et al. (2005) relataram a diminuição da sintomatologia dolorosa do grupo de indivíduos em observação que receberam a aplicação da substância (TxB-A) em comparação aos que receberam placebo.

Em contrapartida, Lee et al. (2010) através da avaliação da atividade eletromiográfica (EMG) da musculatura mandibular não encontraram diferenças significativas dos eventos de bruxismo, durante 12 semanas, entre o grupo estudado que recebeu a injeção de TxB-A e o grupo controle que recebeu placebo. Ainda, em consonância com esses resultados, Shim et al. (2014), em sua análise que durou 4 semanas de injeção da TxB-A nos músculos masseter e temporal, também não encontraram diferenças na quantidade de eventos de bruxismo entre os grupos duplo cego estudados com rastreamentos de PSG, corroborando com os resultados obtidos por Manfredi et al. (2015) que concluíram que, sem pormenorizar, os resultados positivos provenientes ao uso da TxB para o BS estão relacionados em sua maioria na redução da intensidade dos episódios e não á frequência deles. Não houveram váriaveis de sono e nos eventos de bruxismo. Dessa maneira, a avaliação da efetividade da TxB-A para o BS é subjetiva, depende da percepção individual do ranger de dentes, dor e rigidez muscular facial, mesmo que os estudo a respeito sejam controversos e a maioria não corrobore que a aplicação do farmaco

nos músculos mastigatórios diminua os eventos do BS de forma direta (EMBERG et al., 2011; GUAEDA-NARDINI, 2012).

Com a fisiologia do BS podemos compreender o motivo da ineficiência das injeções de TxB na redução dos episódios de atividade rítmica dos músculos mastigatórios (ARMM). Eles estão sob a influência do sistema ativador reticular ascendente (SARA) do tronco cerebral, que contribui no aumento da atividade nas redes neuronais motoras e autônomas cardíacas. O BS segue uma sequência de ativação fisiológica. Aproximadamente 4 segundos antes da ARMM, há um aumento na atividade cardíaca simpática, seguida do aumento de atividade eletroencefalográfica e por uma taquicardia (um segundo antes). Logo após essa sequência, ocorre o ARMM no músculo masseter, associado ao ranger de dentes ou com a ausência dele. (MACALUSO et al., 1998; LAVIGNE et al., 2007; LAVIGNE et al., 2003)

Assim, a TxB pode ter uma influência exclusivamente na última fase do episódio de BS, na redução da intensidade de contração muscular (efeito periférico) e não na gênese dos eventos de bruxismo propriamente dito (efeito central). A comprovação que temos relacionada com a possível redução das contrações musculares durante o sono são por alguns sintomas subjetivos relatados por alguns estudos, sem uma compreensão exata sobre a eficácia desta injeção (MANFREDINI; LOBBEZOO, 2009).

Ademais, o tratamento com a TxB é uma alternativa muito cara comparada aos benefícios que ela fornece. O efeito máximo da toxina é alcançado após quinze dias de aplicação e tem uma eficácia de aproximadamente quatro meses, dependendo das individualidades do paciente. Porém, com aplicações frequentes, novos pontos de terminações nervosas surgem, fazendo com que reaplicações da toxina sejam necessárias, resultando em um tratamento de alto custo. (GERWIN; 2012).

Por fim, tomando em consideração os efeitos periféricos estéticos do BS que são deletérios aos dentes (CASSETT et al., 2017), o uso das placas oclusais tem como vantagem principal proteger os dentes, ser reversível (BEDDIS et al., 2018) e poder favorecer uma desprogramação neuromuscular habitual (JADIDI et al., 2008). Ainda é escassa a existência de artigos que relatem a necessidade da associação de placas oclusais com a aplicação da TxB-A, tendo nas fontes de pesquisa um único trabalho até o momento. Yurttutan, Tütüncüler, Tüzüner (2019) concluíram, com análise feita

de forma randomizada e simples-cego, em 173 pessoas, que pacientes podem ter benefícios relacionados o bruxismo com o uso da TXB-A, mas que placas oclusais não se fazem necessárias associadas a este tratamento. O que se deve evidenciar a respeito do estudo é a utilização de uma metodologia duvidosa, a qual tem seu foco em indivíduos com dor. Os autores prezam nos resultados a diminuição da sintomatologia dolorosa e não a diminuição da atividade do bruxismo. Tais resultados não suportam o fato de a TxB não ser uma substância direcionada ao tratamento do bruxismo. (RAMIRESZ-CASTANEDA et al., 2013), não sendo vantajoso para a melhora do bruxismo seu uso exclusivo nessa situação. (MANFREDINI; LOBBEZOO, 2009).

CONCLUSÃO

Considerando as limitações e objetivos desse trabalho, pode-se concluir que devido à falta de trabalhos científicos de alta qualidade que avaliem a eficácia e efeitos adversos da TxB-A no BS e aos resultados inconclusivos dos estudos clínicos disponíveis; o uso corriqueiro da TxB-A para o controle do BS não é justificado uma vez que a TxB-A não age na gênese dos eventos de BS, mas apenas nas consequências periféricas diminuindo a intensidade das contrações musculares e não a frequência. Além disso, em virtude do ao efeito essencialmente periférico da TxB, o uso de uma placa oclusal concomitante não pode ser dispensado no paciente em que se deseja proteger os dentes dos efeitos deletérios do BS.

REFERÊNCIAS

AASM - American Academy of Sleep Medicine. **International classification of sleep disorders**. 2nd ed. Westchester: AASM, 2005.

ARESO, M.P. et al. Occlusal disharmonies modulate central catecholaminergic activity in the rat. **J. Dent. Res.**, v.78, n.6, p.1204-13, 1999. DOI 10.1177/0022034599078006030. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10371243/>. Acesso em: 15 mai 2021.

BEDDIS, H.; PEMBERTON, M.; DAVIES, S. Sleep bruxism: An overview for clinicians. **Br. Dent. J.**, v.225, n.6, p.497-501, 2018. DOI 10.1038/sj.bdj.2018.757. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30237554/>. Acesso em: 15 mai 2021.

- BOLAYIR, G. et al. Botulinum toxin type-A practice in bruxism cases. **Neurol. Psychiatry Brain Res.**, v.12, n.1, p.43-46, 2005. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/287765305_Botulinum_toxin_type-A_practice_in_bruxisms_cases. Acesso em: 15 mai 2021.
- CARRA, M.A. et al. Overview on Sleep Bruxism for Sleep Medicine Clinicians. **Sleep Med. Clin.**, v.10, n.3, p.375-384, 2015. DOI 10.1016/j.jsmc.2015.05.005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26329448/>. Acesso em: 16 mai 2021.
- CARRA, M.A.; HUYNH, N.; LAVIGNE, G. Sleep bruxism: a comprehensive overview for the dental clinician interested in sleep medicine. **Dent. Clin. North Am.**, v.56, n.2, p.387-413, 2012. DOI 10.1016/j.cden.2012.01.003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22480810/>. Acesso em: 16 mai 2021.
- CASETT, E. et al. Validity of different tools to assess sleep bruxism: a meta-analysis. **J. Oral Rehabil**, v.44, n.9, p.722-734, 2017. DOI 10.1111/joor.12520. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28477392/>. Acesso em: 20 mai 2021.
- COLHADO O.C.; BOEING M.; ORTEGA L.B. Botulinum toxin in pain treatment. **Rev. Bras. Anesthesiol.**, v.59, n.3, p.366–381, 2009. DOI 10.1590/S0034-70942009000300013. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rba/a/9FZzDfrZwV6Yd8D9VspBM5p/?format=pdf&lang=en>. Acesso em: 20 mai 2021.
- CUCCIA, A.M. Etiology of sleep bruxism: a review of the literature. **Recenti progress Med.**, v.99, n.6, p.322-8, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18710065/>. Acesso em: 20 mai 2021.
- CUNALI, R.S. et al. Bruxismo do sono e disfunções temporomandibulares: Revisão sistemática. **Rev. Dor. São Paulo**, v.13, n.4, p.360-364, 2012. DOI 10.1590/S1806-00132012000400010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rdor/a/Z8WSpfCjWDRxZ8BBXg7ynwC/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 12 abri 2021.
- DRESSLER D.; SABERI F.A.; BARBOSA E.R. Botulinum toxin: Mechanisms of action. **Arq. Neuropsiquiatria**, v.63, n.1, p.180-185, 2005. DOI 10.1590/S0004-282X2005000100035. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/anp/a/W8GxPmf8mkb7cz4tXb3bWMt/?format=pdf&lang=en>. Acesso em: 12 abri 2021.
- ERNBERG, M. et al. Efficacy of botulinum toxin type A for treatment of persistent myofascial TMD pain: a randomized, controlled, double-blind multicenter study. **Pain**, v.152, n.9, p.1988-1996, 2011. DOI 10.1016/j.pain.2011.03.036. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21514731/>. Acesso em: 13 mai 2021.
- GERWIN, R. Botulinum toxin treatment of myofascial pain: a critical review of the literature. **Curr Pain Headache Rep.**, v.16, n.5, p.413-422, 2012. DOI 10.1007/s11916-012-0287-6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22777564/>. Acesso em: 13 mai 2021.

GRABOSKI, C.L.; GRAY, D.S.; BURNHAM, R.S. Botulinum toxin a versus bupivacaine trigger point injections for the treatment of myofascial pain syndrome: A randomised double blind crossover study. **Pain**, v.118, n.1-2, p.170-175, 2005. DOI 10.1016/j.pain.2005.08.012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16202527/>. Acesso em: 09 mai 2021.

GUARDA-NARDINI L. et al. Efficacy of botulinum toxin in treating myofascial pain in bruxers: a controlled placebo pilot study. **Cranio**, v.26, n.2, p.126-135, 2008. DOI 10.1179/crn.2008.017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18468272/>. Acesso em: 09 mai 2021.

GUARDA-NARDINI L. et al. Myofascial pain of the jaw muscles: comparison of shortterm effectiveness of botulinum toxin injections and fascial manipulation technique. **Cranio**, v.30, n.2, p.95-102, 2012. DOI 10.1179/crn.2012.014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22606852/>. Acesso em: 10 mai 2021.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. **Fisiologia humana e mecanismos das doenças**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. p. 325-382.

JADIDI, F.; CASTRILLON, E.; SVENSSON, P. Effect of conditioning electrical stimuli on temporalis electromyographic activity during sleep. **Journal of Oral Rehabilitation**, v. 35, n. 3, p.171-183, 2008. DOI 10.1111/j.1365-2842.2007.01781.x. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18254794/>. Acesso em: 11 mai 2021.

KLASSER, G.; REI, N.; LAVIGNE G. J. Sleep bruxism etiology: the evolution of a changing paradigm. **J. Can. Dent. Assoc.**, v.81:f2, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25633110/>. Acesso em: 09 mai 2021.

LAVIGNE, G.J. et al. Genesis of sleep bruxism: motor and autonomic-cardiac interactions. **Arch Oral Biol.**, v.52, n.4, p.381-384, 2007. DOI 10.1016/j.archoralbio.2006.11.017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17313939/>. Acesso em: 09 mai 2021.

LAVIGNE, G.J. et al. Neurobiological mechanisms involved in sleep bruxism. **Crit. Rev. Oral Biol. Med.**, v.14, n.1, p.30-46, 2003. DOI 10.1177/154411130301400104. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12764018/>. Acesso em: 13 mai 2021.

LAVIGNE G.J.; MANZINI C.; KATO T. Sleep bruxism. In: KRYGER, M.H.; ROTH, T.; DEMENT, W.C. EDITORS. **Principles and practice of sleep medicine**. 4. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005. p. 946-59.

LEE, S.J. et al. Effect of botulinum toxin injection on nocturnal bruxism: a randomized controlled trial. **Am. J. Phys Med Rehabil**, v.89, n.1, p.16-23, 2010. DOI 10.1097/PHM.0b013e3181bc0c78. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19855255/>. Acesso em: 15 mai 2021.

LOBBEZOO, F. et al. Bruxism defined and graded: an international consensus. **J. Oral Rehabil**, v.40, n.1, p.2-4, 2013. DOI 10.1111/joor.12011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23121262/>. Acesso em: 15 mai 2021.

LOBBEZOO, F. et al. Principles for the management of bruxism. **J. Oral Rehabil**, v.35, n.7, 509-523, 2008. DOI 10.1111/j.1365-2842.2008.01853.x. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18557917/>. Acesso em: 19 mai 2021.

MACALUSO, G.M. et al. Sleep bruxism is a disorder related to periodic arousals during sleep. **J. Dent. Res.**, v.77, n.4, p.565-573, 1998. DOI 10.1177/00220345980770040901. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9539459/>. Acesso em: 09 mai 2021.

MACEDO, C.R. Bruxismo do sono. **Rev. Dental Press Ortodon. Ortop. Facial**, v.13, n.2, p.18-22, 2008. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/dpress/a/6XDY7FkL54KYmJVkcNbhr3m/?lang=pt&format=pdf>. Acesso em: 21 mai 2021.

MANFREDINI, D., et al. Management of sleep bruxism in adults: a qualitative systematic literature review. **Journal of Oral Rehabilitation**, 42; 862–87, 2015.

MANFREDINI, D.; LOBBEZOO, F. Role of psychosocial factors in the etiology of bruxism. **J. Orofac. Pain**, v.23, n.2, p.153-166, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19492540/>. Acesso em: 05 mai 2021.

MEJIA, N.I.; VUONG, K.D.; JANKOVIC, J. Long-term botulinum toxin efficacy, safety, and immunogenicity. **Mov. Disord.**, v.20, n.5, p.592-597, 2005. DOI 10.1002/mds.20376. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15645481/>. Acesso em: 24 mai 2021.

MESKO, M.E. et al. Therapies for bruxism: a systematic review and network meta-analysis (protocol). **Syst. Rev.**, v.6, n.1, p.4, 2017. DOI 10.1186/s13643-016-0397-z. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5237268/>. Acesso em: 09 mai 2021.

PAESANI, D.A. **Bruxism theory and practice**. Chicago: Quintessence Publishing Co, Inc; 2010. 525 p.

POLI, M.A.; LEBEDA, F.J. An overview of clostridial neurotoxins. In: Massaro EJ. Handbook of neurotoxicology. **Totowa: Human Press**; 2002. p. 293-304. DOI 10.1007/978-1-59259-132-9_16. Disponível em: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-59259-132-9_16. Acesso em: 09 mai 2021.

PRIMO, P.P.; MIURA, C.S.N.; BOLETA-CERANTO, D.C.F. Considerações fisiopatológicas sobre bruxismo. **Arq. Ciênc. Saúde UNIPAR**, v.13, n.3, p.263-266, 2009. Disponível em: <https://www.revistas.unipar.br/index.php/saude/article/view/3209#:~:text=O%20bruxi>

smo%20%C3%A9%20uma%20parafun%C3%A7%C3%A3o,todavia%2C%20mais%20frequente%20durante%20o. Acesso em: 23 mai 2021.

RAMIREZ-CASTANEDA, J. et al. Diffusion, spread and migration of botulinum toxin. **Mov. Disord.**, v.28, n.13, p.1775-1783, 2013. DOI 10.1002/mds.25582. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23868503/>. Acesso em: 24 mai 2021.

REDAELLI, A. Botulinum toxin A in bruxers: one year experience. **Saudi Med. J.**, v.32, n.2, p.156-158, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21301762/>. Acesso em: 20 mai 2021.

SERAIDARIAN, P.I.; CAVALCANTI, B.N. A importância do bruxismo nas desordens temporomandibulares. In: GONÇALVES, EAN, GENTIL, SN. (Org.). **Atualização Clínica em Odontologia**. São Paulo: Artes Médicas; p. 303-320, 2002.

SHIM, Y.J. et al. Effects of botulinum toxin on jaw motor events during sleep in sleep bruxism patients: a polysomnographic evaluation. **J. Clin. Sleep Med.**, v.10, n.3, p.291-298, 2014. DOI 10.5664/jcsm.3532. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3927435/>. Acesso em: 01 jun 2021.

SINGH, B.P.; BERRY, D.C. Occlusal changes following use of soft occlusal splints. **J. Prost Dent**, 1985; 54(5):711-15.

SUNDÉN-KURONEN, B. et al. Influence of central dopaminergic and oral sensory stimulation on the tone of the rat masseter muscle. **Acta Odontol Scand**, 1983; 41(3):159-66.

UNNO, E.K.; SAKATO, R.K.; ISSY, A.M. Estudo comparativo entre toxina botulínica e bupivacaína para infiltração de pontos-gatilho em síndrome dolorosa miofascial crônica. **Rev. Bras. de Anestesiologia**, v.55, n.2, 2005. DOI 10.1590/S0034-70942005000200011. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rba/a/XG87BJhS3FMSGph9bwpbzDR/?lang=pt>. Acesso em: 20 mai 2021.

WOHLFARTH, K.; KAMPE, K.; BIGALKE, H. Pharmacokinetic properties of different formulations of botulinum neurotoxin type. **A. Mov Disord.**, v.19, n., p.65-67, 2004. DOI 10.1002/mds.20012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15027057/>. Acesso em: 20 mai 2021.

YURTTUTAN, M.E.; TÜTÜNCÜLER SANCAK, K.; TÜZÜNER, A.M. Which Treatment Is Effective for Bruxism: Occlusal Splints or Botulinum Toxin? **J. Oral Maxillofac. Surg.**, v.77, n.12, p.2431-2438, 2019. DOI 10.1016/j.joms.2019.06.005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31302066/>. Acesso em: 24 mai 2021.