Bruxismo: uma abordagem genética

Bruxism: a genetic approach

PATRICIA CATALDO DE FELIPE CORDEIRO¹

LETÍCIA LADEIRA BONATO²

VALQUIRIA QUINELATO¹

PRISCILA LADEIRA CASADO¹

RESUMO

Introdução: Bruxismo é definido como uma atividade repetitiva dos músculos mastigatórios caracterizada pelo ranger e/ou apertar de dentes com diferentes manifestações circadianas. **Objetivos:** A complexa fisiopatologia e a variedade de distúrbios associados justificam a busca por delineamentos específicos sobre fatores etiológicos individuais. A obtenção de dados genético-moleculares para estudo da possível relação entre genética e bruxismo foram foco de investigação do estudo, por meio de uma revisão de literatura. **Material e métodos:** As bases de dados consultadas foram Pubmed, BVS e Scielo, no período de 1998 a 2018. **Conclusão:** A relação genética foi demonstrada como parcialmente hereditária, considerando sujeitos gêmeos. Alterações polimórficas em genes das vias dopaminérgica e serotoninérgica também foram relacionadas com bruxismo.

Palavras-chave: Bruxismo; dopamina, genética

ABSTRACT

Introduction: Bruxism is defined as a repetitive activity of masticatory muscles characterized by tooth grinding with different circadian manifestations. **Objectives:** The complex physiopathology and variety of associated disorders justify a detailed knowledge about individual etiological factors. Thus, the present study aimed to elucidate the relationship between genetic and bruxism through a literature review. **Material and methods:** The databases consulted were PubMed, BVS and Scielo in the 1998 a 2018. **Conclusion:** The genetic relationship was show to be partially hereditary, considering twin subjects. Polymorphisms in the dopaminergic and serotoninergic pathway genes was associated with bruxism.

Keywords: Bruxism; dopamin, genetic

¹FACULDADE DE ODONTOLOGIA, UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE, NITERÓI, RIO DE JANEIRO, BRASIL

²FACULDADE ESTÁCIO DE SÁ, JUIZ DE FORA, MINAS GERAIS, BRASIL

INTRODUÇÃO

O bruxismo é definido como uma atividade repetitiva dos músculos mastigatórios caracterizada pelo ranger e/ou apertar de dentes¹, apresentando-se durante o sono e/ou em vigília. De fisiopatologia desconhecida, o bruxismo em vigília (BV) tem prevalência de 20% na população. Já o bruxismo do sono (BS), prevalente em 8% da população, é associado a microdespertares relacionados ao sono com aumento da carga cardíaca autonômica e atividade respiratória².

O comportamento mostrou associação com diversos distúrbios caracterizando sua complexa fisiopatologia³. Ambas as manifestações circadianas do bruxismo refletem características psicológicas específicas como ansiedade, sensibilidade ao estresse e padrões excitatórios³⁻⁵. O BS ainda se apresenta associado a síndrome da apneia obstrutiva do sono, síndrome das pernas inquietas e refluxo gastroesofágico⁶. A ingestão de substâncias como álcool, tabaco, cafeína e alguns antidepressivos também apresentam influência no desenvolvimento do bruxismo^{7,8}.

Efeitos prejudiciais oriundos desse comportamento mostram-se como justificativa para condutas de controle. Desgastes dentários, fraturas de reabilitações protéticas, exacerbação de dores orofaciais, sensibilidade dentária, cefaleia tensional temporal e ruídos sonoros durante o sono são consequências observadas em bruxômanos². De modo adicional, os efeitos estendem-se aos familiares e/ou companheiros de quarto que experimentam distúrbios do sono devido à privação ocorrida por ruídos sonoros de cisalhamento⁹.

Durante décadas, a etiologia do bruxismo baseou-se em fatores morfológicos periféricos. Contudo, o foco presente estende-se aos fatores fisiopatológicos centrais associados a alterações em neurotransmissores e suas

vias¹⁰, especificamente as vias dopaminérgicas e serotoninérgicas^{8,10,11}, excluindo a influência de fatores periféricos como discrepâncias oclusais e alterações ósseas orofaciais^{12,13}. Neste contexto, alterações genéticas em receptores específicos foram relacionadas ao desenvolvimento bruxismo¹¹.

Duas hipóteses foram descritas para justificar a participação da neurotransmissão dopaminérgica e serotoninérgica na gênese e modulação do bruxismo: a teoria hiperdopaminérgica e a teoria hipodopaminérgica^{14,15}. Os estados hiperdopaminérgicos são caracterizados por hipersensibilidade dos receptores e podem ser induzidos pela utilização de anfetaminas, *ecstasy* e cocaína, assim como durante o uso de levodopa em casos de doença de *Parkinson*. Nestes indivíduos, pode-se desenvolver o ranger de dentes durante a vigília e o sono^{15,16}.

Apesar de ser evidente a neurofisiologia na origem dos episódios de bruxismo, não se sabe explicar especificamente como são gerados os movimentos oromandibulares involuntários a partir da neurotransmissão das catecolaminas. A dopamina destaca-se na influência da neurotransmissão central, uma vez que é predominante no sistema extrapiramidal dos mamíferos e de várias vias neuronais, mesocorticais e mesolímbicas, e apresenta, entre outras, a função de inibir os movimentos espontâneos. Dessa maneira, uma disfunção dopaminérgica da projeção nigro-estriada poderia induzir a comportamentos estereotipados e locomotores, como ocorre nos episódios de bruxismo¹⁷. Dessa forma, ressalta-se a possibilidade da influência de fatores genéticos individuais na etiologia da disfunção dopaminérgica e sensibilidade de receptores.

Já a hipótese hipodopaminérgica é justificada pelo uso de antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS). Este grupo de drogas é responsável pela inibição

de forma potente e seletiva da recaptação de serotonina, resultando em potencialização da neurotransmissão serotoninérgica, posto que aumenta a disponibilidade da serotonina na fenda sináptica⁷. O aumento da transmissão serotoninérgica induzida pelos ISRS por sua vez, produz uma redução dopaminérgica nos circuitos mesocortical e nigroestriatal, que ativa o córtex pré-frontal, causando automatismos oromandibulares e ranger de dentes ou próteses durante o sono^{8,15}.

Dessa forma, devido à complexidade da condição e a variedade de distúrbios associados ressalta-se a necessidade de um conhecimento detalhado sobre possíveis fatores individuais a fim de direcionar condutas específicas para consequências do bruxismo. A obtenção de dados genético-moleculares das vias dopaminérgica e serotoninérgica de indivíduos bruxômanos, durante ou sono ou vigília possibilitaria o delineamento da fisiopatologia do comportamento, sugerindo que alterações genéticas possam influenciar os movimentos mandibulares estereotipados¹¹. Portanto, o presente estudo busca elucidar essa relação por meio de uma revisão de literatura.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo de revisão narrativa na qual não utiliza critérios sistemáticos para a busca e análise crítica da literatura. A abordagem metodológica permitiu a construção de uma contextualização da problemática e a análise das possibilidades presentes na literatura consultada para a concepção do referencial teórico da pesquisa.

A seleção de artigos foi realizada no banco de dados *PubMed* (*US National Library of Medicine*), *BVS* e *Scielo* por meio dos descritores “*bruxism AND genetic*”. A seleção foi realizada no período de 1998 a 2018. (Figura 1).

Todos os estudos que evidenciaram algum tipo de participação genética na gênese do bruxismo foram incluídos de forma a identificar a possível influência de fatores genéticos no desenvolvimento da condição. Foram excluídos do estudo artigos duplicados e inadequados ao objetivo do estudo como abordagens de outras desordens de movimento e distúrbios do sono.

Para complementar a pesquisa, realizou-se uma busca manual nas listas de referências bibliográficas dos trabalhos incluídos, com o intuito de localizar outros artigos relevantes para fundamentação teórica da modalidade de tratamento em estudo.

Figura 1 – Fluxograma: Seleção e inclusão dos artigos do estudo.

REVISÃO DE LITERATURA

1. Evidências genéticas

As primeiras evidências genéticas de bruxismo buscaram elucidar a hereditariedade do comportamento. Estudos constataram que de 20% a 50% de indivíduos diagnosticados apresentaram, pelo menos, um membro imediato de sua família com a mesma

parafunção^{18,19}. Neste contexto, considerando que o bruxismo é concomitante com outras condições expressas em doentes, dificilmente estaria associado com a expressão ou a alteração de um único gene, sugerindo uma influência poligênica².

A influência genética no bruxismo também foi evidenciada por estudos de concordância. Concordância é a presença da mesma característica fenotípica em pares de gêmeos geralmente monozigóticos. Um estudo de concordância envolve a análise de dados de concordância para estabelecer se uma condição (nesse caso, bruxismo) é mais prevalente em gêmeos monozigóticos ou dizigóticos. Se a concordância da condição de interesse é significativamente maior em monozigóticos, a hereditariedade participa do desenvolvimento ou perpetuação daquela condição. A base para essa conclusão é que monozigóticos são geneticamente idênticos, enquanto dizigóticos compartilham somente 50% do material genético⁹. Assim como em estudos familiares, a maioria dos estudos de gêmeos concluíram que o bruxismo é parcialmente determinado por fatores genéticos^{20,21}.

Atualmente questiona-se a provável relação de alterações psicológicas, como o estresse, na expressão gênica do sistema nervoso autônomo ou vias excitatórias do sistema nervoso central, que são responsáveis pela atividade motora oral e desenvolvimento de bruxismo². Entretanto, autores defendem que não há evidências de que as expressões de genótipos característicos de indivíduos com personalidade ansiosa poderiam influenciar o desenvolvimento de bruxismo. Esses genótipos têm sido observados e estudados em outras doenças relacionadas com este tipo de personalidade²²⁻²⁴.

Ressalta-se assim a participação de genes candidatos na atuação da expressão gênica e homeostase de neurotransmissores. Dentre eles, destaca-se os genes relacionados com o transporte e receptação de serotonina, os quais estão associados ao quadro de personalidade ansiosa²⁴. Uma das alterações

do gene-receptor de serotonina *SLC6A4* mais estudados é o polimorfismo 5-HTTLPR, o que corresponde a uma variação genética em que uma inserção ou deleção de um fragmento de 44 pares de bases que ocorre no gene alvo. A alteração resulta em redução da atividade de transcrição e aumento da susceptibilidade a perturbações afetivas. Funcionalmente, esta variável está associada com inibidores da recaptção da serotonina diminuída²⁵. Nesse contexto, desequilíbrios na recaptção de serotonina exercem uma influência indireta sobre o sistema dopaminérgico, o que pode ser evidenciado quando usuários de ISRS, após uso prolongado, desenvolvem bruxismo²⁶.

Entretanto, muitas limitações reduzem a probabilidade de encontrar genes diretamente associados com bruxismo. O auto relato da manifestação em familiares próximos^{18,19}, adicionado à hipótese poligênica indica um percurso inicial em relação aos fatores etiológicos genéticos. Do mesmo modo, é difícil isolar a influência do estresse e ansiedade na sequência de ativações de genes e proteínas gerando efeitos excitatórios cerebrais².

Até o momento nenhum marcador genético foi identificado para o BS, entretanto estudos relataram que 21-50% dos pacientes apresentam um membro da família com o mesmo comportamento². Em indivíduos infantis, outro estudo mostrou que 20 de 39 crianças bruxômanas apresentam pelo menos um parente que exiba o mesmo comportamento¹⁸.

Um estudo de caso-controle que evidenciou a relação entre fatores genéticos e o metabolismo de serotonina encontrou uma variante particular do gene *HTR24* no cromossomo 13, associada a codificação de recptores. A variante foi relacionada com aumento de risco de BS, sugerindo que fatores genéticos contribuem para essa condição²⁷. No entanto, o estudo não explorou essa relação com outra manifestação circadiana do bruxismo.

Dessa forma, um estudo recente buscou avaliar a frequência de polimorfismos

genéticos da mesma via estudando BS e BV. Os resultados corroboraram o estudo anterior evidenciando associação entre o polimorfismo do gene *HTR2A rs2770304* com aumento do risco de desenvolvimento de BS¹¹, ressaltando a necessidade de novas pesquisas para esclarecimento de sua fisiopatologia.

Genes da via dopaminérgica também mostraram participação na gênese do BV

em estudo pioneiro, o qual buscou explorar a contribuição de variantes genéticas desta via para o desenvolvimento do bruxismo considerando ambas manifestações circadianas, isoladas ou conjuntas. Polimorfismos nos genes *DRD2 rs1800497* e *DRD5 rs6283* foram relacionados a redução de risco de BV¹⁰. (Tabela 1)

Tabela 1 – Evidências científicas da influência genética no bruxismo

Autor	Ano	Amostra	Análise genética	Gene	Resultados
Hublin et al. ²⁰	1998	1298(MZ) e 2419(DZ)	Estudo de gêmeos – Variância fenotípica		Alta correlação entre o bruxismo na infância e em adultos conferindo efeito genético substancial.
Abe et al. ²⁷	2012	120	Polimorfismo	<i>SLC6A4, HTR1A, HTR2A e HTR2C</i>	<i>HTR2A</i> - O alelo C (rs6313 - 102C > T) foi associado com aumento de risco de bruxismo do sono,
Rintakoski et al. ²¹	2012	3126	Estudo de gêmeos - Decomposição da variância fenotípica em: efeitos genéticos aditivos (A), efeitos genéticos dominantes (D) e efeitos ambientais não compartilhados (E).		Os efeitos genéticos aditivos representaram 52% (95% CI 0.41-0.62) da variância fenotípica total de bruxismo do sono, sem diferenças entre gêneros.
Oporto et al. ¹¹	2016	130	Polimorfismo	<i>HTR2A</i>	Polimorfismo no gene <i>HTR2A rs2770304</i> está associado com aumento do risco de desenvolvimento de bruxismo do sono
Takaoka et al.	2017	108 gêmeos	Estudo de gêmeos – Variância fenotípica		Os efeitos genéticos aditivos podem ser um fator contribuinte para a ocorrência de atividade de EMG noturna associada ao bruxismo do sono.
Oporto et al. ¹⁰	2018	130	Polimorfismo	<i>DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, DRD5, MAOB</i>	Polimorfismos nos genes <i>DRD2 rs1800497</i> e <i>DRD5 rs6283</i> foram relacionados a redução de risco de bruxismo em vigília.
Cruz-Fierro et al. ³⁴	2018	171	Polimorfismo	<i>HTR2A</i>	Nenhuma diferença significativa foi encontrada na associação entre pacientes com bruxismo (sono, vigília ou combinado) e o polimorfismo no gene <i>HTR2A (rs6313)</i>

2. INFLUÊNCIA DE FATORES AMBIENTAIS

Menciona-se o papel da epigenética no potencial de expressão ou inibição gênica para o desenvolvimento de bruxismo em pessoas submetidas a estresse e ansiedade²⁸. Os traços individuais de personalidade estão associados à atividade de vias de neurotransmissores específicos²⁹.

A ciência da epigenética estuda alterações químicas que regulam a expressão gênica. Existem dois tipos principais de mecanismos epigenéticos: os que modificam a molécula de DNA diretamente e os que afetam a cromatina, complexo que a molécula de DNA forma com algumas proteínas, principalmente as histonas³⁰. A metilação consiste na adição de um radical metil (CH₃) no carbono 5 da base nitrogenada citosina feita por enzimas DNA-metil-transferases (DNMTs). A metilação do DNA leva ao recrutamento de proteínas que causam a compactação da cromatina, impedindo que a enzima RNA-polimerase se ligue à molécula inibindo expressão gênica^{30,31}. Manifestações de bruxismo foram associadas a síndrome de Rett, causada por mutações no gene que codifica a DNMT sugerindo associação entre desregulação epigenética e bruxismo³¹.

Como para o estresse e ansiedade, altos níveis de catecolaminas foram relacionados com o desenvolvimento de movimentos oromandibulares^{17,32}. Elevados níveis de catecolaminas foram detectados na urina de bruxômanos em comparação com os pacientes sem o comportamento, sugerindo que o estresse e a ansiedade poderiam ser fatores etiológicos, em parte, para o desenvolvimento do BS.

Contudo, a literatura ainda não apresenta informações específicas sobre a influência da epigenética no bruxismo, como uma expressão exacerbada ou inibição de determinados genes implicaria no desenvolvimento da condição em

pessoas submetidas a estresse e/ou outros estímulos ambientais²⁸.

DISCUSSÃO

Inicialmente, a abordagem genética do bruxismo direcionava-se ao estudo da hereditariedade da comportamento, mostrando que a condição era compartilhada por membros imediatos da mesma família^{18,19}. Neste contexto, considerando que o bruxismo é concomitante com outros distúrbios, torna-se possível a associação com a expressão e/ou alteração poligênica².

Uma predisposição genética pode explicar o aparecimento de BS na infância e sua provável persistência ao longo da vida²⁷. Polimorfismos genéticos de nucleotídeo único envolvidos na neurotransmissão serotoninérgica foram associados significativamente com um risco aumentado de BS^{11,27}. Este tipo de polimorfismo pode induzir uma função reduzida dos receptores de serotonina e, em seguida, uma ação serotoninérgica excessiva¹¹. Esta ação leva a um déficit dopaminérgico, que causa uma forma específica de movimentos mandibulares estereotipados, como no BS¹⁴.

A íntima associação do bruxismo com alterações psicológicas, como o estresse, torna-se questionável sua relação com a expressão gênica de vias excitatórias do sistema nervoso central, que são responsáveis pela atividade motora oral e desenvolvimento de bruxismo² como as vias dopaminérgicas e serotoninérgicas.

Dessa forma, buscou-se relacionar os fatores genéticos, o metabolismo de serotonina e o desenvolvimento de bruxismo do sono. A variante do gene *HTR2A* - (*rs6313* - 102C > T) foi associado com aumento de risco de BS, sugerindo a contribuição de fatores genéticos²⁷. No entanto, o estudo não explorou essa relação com outra manifestação circadiana do bruxismo, explorada por um estudo recente

o qual avaliou a frequência de polimorfismos genéticos em BS e BV. O polimorfismo do gene *HTR2A* (*rs2770304*) também foi associado ao aumento do risco de BS¹¹.

Seguindo a hipótese da relação do bruxismo com a via dopaminérgica, os também mostraram participação na gênese do bruxismo, em estudo pioneiro, o qual também explorou a contribuição de variantes genéticas considerando ambas manifestações circadianas, isoladas ou conjuntas. Polimorfismos nos genes *DRD2* (*rs1800497*) e *DRD5* (*rs6283*) foram relacionados a redução de risco de BV¹⁰.

A influência genética do bruxismo foi relatada em literatura por muitos estudos de gêmeos de concordância^{18,19,33} os quais concluíram que a condição é, no mínimo, parcialmente hereditária. Embora, o resultado corrobore com estudo familiar¹⁹, existe a possibilidade de o relato ser apenas por manifestação de comportamento com deficiência na pureza do diagnóstico. Contudo, estudos gêmeos e/ou familiares não puderam elucidar os mecanismos fisiológicos envolvidos do bruxismo. Isso requer análise de DNA - o método utilizado apenas em quatro estudos recentes^{10,11,27,34}.

Até o momento, poucos estudos buscaram evidenciar especificamente a contribuição genética para etiologia do bruxismo. Ressalta-se a necessidade de maiores evidências sobre a predisposição genética para o BS, de forma que o diagnóstico seja conduzido não só por questionários e exame clínico, mas por testes genéticos e medicina personalizada. Desse modo, terapias preventivas para complicações associadas ao bruxismo do sono estariam disponíveis para indivíduos geneticamente predispostos.

CONCLUSÃO

A relação genética foi demonstrada como parcialmente hereditária, considerando sujeitos

gêmeos. Alterações polimórficas em genes das vias dopaminérgica e serotoninérgica também foram relacionadas com bruxismo. Contudo, ressalta-se a necessidade da ampliação do campo de pesquisa genético-molecular para delineamento específico de mecanismos associados e/ou desencadeantes, possibilitando, portanto, diagnósticos e tratamentos precisos.

REFERÊNCIAS

1. Lobbezoo F, Ahlberg J, Glaros AG, Kato T, Koyano K, Lavigne GJ et al. Bruxism defined and graded: an international consensus. **J Oral Rehabil.** 2013;40:2–4. doi: 10.1111/joor.12011.
2. Lavigne GJ, Khoury S, Abe S, Yamaguchi T, Raphael K. Bruxism physiology and pathology: an overview for clinicians. **J Oral Rehabil.** 2008;35:476–494. doi: 10.1111/j.1365-2842.2008.01881.x.
3. Manfredini D, Arreghini A, Lombardo L, Visentin A, Cerea S, Castorflorio T et al. Assessment of coping and anxiety features in bruxers: a portable EMG/ECG study. **J Oral Facial Pain Headache.** 2016;30:249–254. doi: 10.11607/ofph.1616.
4. Manfredini D, Fabbri A, Peretta R, Guarda-Nardini L, Lobbezoo F. Influence of psychological symptoms on homerecorded sleep-time masticatory muscle activity in healthy subjects. **J Oral Rehabil.** 2011;38:902–911. doi: 10.1111/j.1365-2842.2011.02226.x
5. Manfredini D, Lobbezoo F. Role of psychosocial factors in the etiology of bruxism. **J Orofac Pain.** 2009;23:153–166. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19492540>
6. Mengatto CM, Dalberto Cda S, Scheeren B, Barros SG. Association between sleep bruxism and gastroesophageal reflux disease. **J Prosthet Dent.** 2013;110:349–355. doi: 10.1016/j.prodent.2013.05.002.
7. Uca AU, Uğuz F, Kozak HH, Gümüş H, Aksoy F, Seyithanoğlu A et al. Antidepressant-induced sleep bruxism: prevalence, incidence, and related factors. **Clin Neurophar-**

- macol** .2015;38:227–230. doi: 10.1097/WNF.0000000000000108.
8. Cordeiro PCF, Bonato LL, Ferreira LA, Carvalho ACP. Inibidores seletivos da recaptação da serotonina e bruxismo: associação em usuário de prótese total. **Revista Saúde e Pesquisa**. 2014;7(3):553-61. <http://periodicos.unicesumar.edu.br/index.php/saudpesq/article/view/3557/2498>
 9. Lobbezoo F, Visscher CM, Ahlberg J, Manfredini D. Bruxism and genetics: a review of the literature. **J Oral Rehabil**. 2014;41: 709—714. doi: 10.1111/joor.12177.
 10. Oporto GH, Bornhardt T, Iturriaga V, Salazar LA. Single nucleotide polymorphisms in genes of dopaminergic pathways are associated with bruxism. **Clin Oral Investig**. 2018;22(1):331-337. doi: 10.1007/s00784-017-2117-z.
 11. Oporto GH, Bornhardt T, Iturriada V, Salazar LA. Genetic polymorphisms in the serotonergic system are associated with circadian manifestations of Bruxism. **J Oral Rehabil**. 2016;43(11):805-812. doi: 10.1111/joor.12436.
 12. Lobbezoo F, Naeije M. Bruxism is mainly regulated centrally, not peripherally. **J Oral Rehabil**. 2001;28(12):1085-91. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11874505>
 13. Morais DC, Oliveira AT, Monteiro AA, Alencar MJS. Bruxismo e sua relação com o sistema nervoso central: Revisão de Literatura. **Rev. bras. odontol.** 2015; 72 (1/2):2-5. <http://revista.aborj.org.br/index.php/rbo/article/download/585/458>
 14. Lavigne GJ, Rompré PH, Poirier G, Huard H, Kato T, Montplaisir JY. Rhythmic masticatory muscle activity during sleep in humans. **J Dent Res**. 2001;80(2):443-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11332529>
 15. Alóe F, Gonçalves LR Azevedo A, Barbosa RC. Bruxismo durante o sono. **Revista Neurociências**. 2003; 11 (1): 4-17. <http://www.revistaneurociencias.com.br/edicoes/2003/RN%2011%2001/Pages%20from%20RN%2011%2001.pdf>
 16. Falisi G, Rastelli C, Panti F, Maglione H, Quezada Arcega R. Psychotropic drugs and bruxism. **Expert Opin Drug Saf**. 2014;13(10):1319-26. doi: 10.1517/14740338.2014.947262.
 17. Alencar MJS, Martins BMC, Vieira BN. A relação do bruxismo com a dopamina. **Rev. bras. odontol.**, 2014; 71(1):62-66. <http://revista.aborj.org.br/index.php/rbo/article/download/539/416>
 18. Abe K, Shimakawa M. Genetic and developmental aspects of sleepwalking and teeth-grinding. **Acta Paedopsychiatr**. 1966;33:339–344. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5341985>
 19. Reding GR, Rubright WC, Zimmerman SO. Incidence of bruxism. **J Dent Res**. 1966;45:1198–1204. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5224088>
 20. Hublin C, Kaprio J, Partinen M, Koskenvuo M. Sleep bruxism based on self-report in a nationwide twin cohort. **J Sleep Res**. 1998;7:61–67. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9613429>
 21. Rintakoski K, Hublin C, Lobbezoo F, Rose RJ, Kaprio J. Genetic factors account for half of the phenotypic variance in liability to sleep-related bruxism in young adults: a nationwide Finnish twin cohort study. **Twin Res Hum Genet**. 2012;15:714–719. doi: 10.1017/thg.2012.54
 22. Lesh KP, Zeng Y, Reif A, Gutknecht L. Anxiety-related traits in mice with modified genes of the serotonergic pathway. **Eur. J. Pharmacol**. 2003;480(1-3):185-204. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14623362>
 23. Canli, T. & Lesh, K. P. Long story short: the serotonin transporter in emotion regulation and social cognition. **Nat. Neurosci.**, 10(9):1103-9, 2007. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17726476>
 24. Munafo MR, Freimer NB, Ophoff R, Veijola J, Miettunen J, Jrvlin M et al. 5-HTTLPR genotype and anxiety-related personality traits: a meta-analysis and new data. **Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet**. 2009;5;150B(2):271-81. doi: 10.1002/ajmg.b.30808.
 25. Morris-Rosendahl, D. J. Are there anxious genes?. **Dialogues Clin. Neurosci**. 2002;4(3):251-60. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3181683/>
 26. Lobbezoo F, van Denderen RJ, Verheij JG, Naeije M. Reports of SSRI-associated bruxism

- in the family physician's office. **J Orofac Pain.** 2001 Fall;15(4):340-6.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12400402>
27. Abe Y, Suganuma T, Ishii M, Yamamoto G, Gunji T, Clark GT et al. Association of genetic, psychological and behavioral factors with sleep bruxism in a Japanese population. **J Sleep Res.** 2012;21:289–296. doi: 10.1111/j.1365-2869.2011.00961.x.
 28. Portela A, Esteller M. Epigenetic modifications and human disease. **Nat. Biotechnol.** 2010; 28(10):1057-68, 2010. doi: 10.1038/nbt.1685.
 29. Munafo MR, Clark TG, Moore LR, Payne E, Walton R, Flint J. Genetic polymorphisms and personality in healthy adults: A systematic review and meta-analysis. **Mol. Psychiatry.** 2003;8(5):471-84. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12808427>
 30. Kundakovic M. Prenatal programming of psychopathology: The role of epigenetic mechanisms. **J Med Biochem.** 2013;32: 313–324. <https://www.degruyter.com/view/j/jomb.2013.32.issue-4/jomb-2013-0047/jomb-2013-0047.xml>
 31. Calic A, Peterlin B. Epigenetics and bruxism: possible role of the epigenetics in the etiology of bruxism. **Int J Prosthodont.** 2015 ;28(6):594-9. doi: 10.11607/ijp.4126
 32. Vanderas AP, Menenakou M, Kouimtzi T, Papagiannoulis L. Urinary catecholamine levels and bruxism in children. **J Oral Rehabil.** 1999;26(2):103-10. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10080306>
 33. Takaoka R, Ishigaki S2, Yatani H, Ogata S3 Hayakawa K34Evaluation of genetic factors involved in nocturnal electromyographic activity of masticatory muscles in twins. **Clin Oral Investig.** 2017 ;21(1):319-325. doi: 10.1007/s00784-016-1794-3.
 34. Cruz-Fierro N, Martínez-Fierro M, Cerda-Flores RM, Gómez-Govea MA, Delgado-Enciso I, Martínez-De-Villarreal LE et al. The phenotype, psychotype and genotype of bruxism. **Biomed Rep.** 2018 Mar;8(3):264-268. doi: 10.3892/br.2018.1041

Submetido em: 20-2-2018

Aceito em: 19-6-2018