

O complexo trigeminal e as desordens da motricidade mandibular

The trigeminal complex and the mandibular motor function disorders

Marcelo Betti Mascaro¹, Mônica Rodrigues de Souza², Lara Cristina Picoli², Fábio César Prosdócimi³

¹Mestre e Doutor em Ciências Morfofuncionais – ICB- USP; Professor da disciplina de morfologia da Uninove

²Mestre em Ciências Morfofuncionais – ICB-USP; Professoras da disciplina de morfologia da Uninove

³Mestre em Neurociências – IP-USP; Professor da disciplina de morfologia da Uninove

Endereço para correspondência

Marcelo Betti Mascaro
Odontologia – Universidade Nove de Julho
R. Vergueiro, 245
01504-001 – São Paulo – SP [Brasil]
e-mail: mmcelo@uninove.br

Resumo

A sensibilidade geral da cabeça, incluindo as estruturas intra-orais e a articulação temporomandibular (ATM), assim como o controle dos músculos mastigatórios, são funções relacionadas a um conjunto de núcleos encefálicos denominado complexo trigeminal. O ritmo, tipo de movimento e força mastigatória podem estar alterados em patologias como nas desordens motoras orofaciais, entre elas o bruxismo noturno que poderá provocar secundariamente distúrbios da ATM. Movimentos mandibulares são atividades complexas que envolvem a ativação de motoneurônios localizados em um dos núcleos do complexo trigeminal denominado núcleo motor do trigêmeo. Esse núcleo está localizado na formação reticular pontina, cercado por um anel de neurônios pré-motores chamado região h. Pesquisas utilizando traçadores retrógrados têm demonstrado que neurônios pré-motores também estão distribuídos no tronco encefálico e em regiões prosencefálicas envolvidas com o controle autônomo e com o estresse. O estudo dessas conexões é importante para a compreensão da fisiopatologia das desordens motoras orofaciais.

Descritores: Bruxismo; Núcleos do trigêmeo; Sistema nervoso central; Traçadores.

Abstract

The general sensibility of the head, including intra-oral structures and temporomandibular joint (TMJ), as well as the masticatory muscles control are functions related to a group of nuclei comprising the trigeminal complex. Rhythm, movement directions and masticatory strength can be altered in some pathologies such as the oral motor disorders, among these nocturnal bruxism can be emphasized because it usually generates secondary TMJ disturbances. Mandibular movements are complex activities that are achieved by activation of motoneurons in trigeminal motor nucleus (MO5) that is located in pontine reticular formation, surrounded by a ring of premotor neurons called region h. Researches utilizing retrograde tracers have described that the distribution of premotor neurons innervating also are distributed in the brainstem and in forebrain areas related to stress and autonomic control. The understanding of these connections will be important to disclose some important aspects of the physiopathology of the oral motor disorders.

Key words: Bruxism; Central nervous system; Tracers; Trigeminal nuclei.

Introdução

Distúrbios no controle dos músculos mastigatórios podem gerar dor e alterações nos padrões dos movimentos mandibulares, o que é observado nas mialgias relacionadas às disfunções temporomandibulares (DTMs) e nas desordens motoras orofaciais, termo esse utilizado por Clark¹ para agrupar uma série de patologias de hipo ou hiperatividade dos músculos orofaciais, entre as quais discinesias e distonias orais, além do bruxismo noturno.

O nervo trigêmeo, quinto par craniano, é o responsável por conduzir informações de sensibilidade geral de toda a cabeça para o sistema nervoso central (SNC) através de seus ramos oftálmico, maxilar e mandibular. Além disso, ele conduz informações motoras provenientes do SNC para os músculos da mastigação apenas pelo seu ramo mandibular que é misto. Dessa forma, todas essas informações sensitivas e motoras estão relacionadas com o chamado complexo trigeminal.

A maioria dos estudos neuroanatômicos e neurofisiológicos é realizada em animais. Por isso, os dados descritos a seguir se referem ao complexo trigeminal de ratos. Nos humanos, temos uma disposição anatômica semelhante, porém o conhecimento fisiológico é bem mais restrito. Logo, podemos inferir possíveis correlações clínicas, mas sem nos esquecer das limitações dos modelos animais.

Revisão da literatura

O Complexo Trigeminal

O complexo trigeminal é constituído pelos seguintes núcleos: mesencefálico (Me5); principal (Pr5); supratrigeminal (Su5); espinal (Sp5), que, por sua vez, se divide em três subnúcleos: oral (Sp5O), interpolar (Sp5I) e caudal (Sp5C), e, finalmente, pelo núcleo motor (Mo5). O Sp5C, por ser considerado uma extensão do corno dorsal da medula espinal, é dividido em lâminas

que, em sentido látero-medial, recebem numeração de I a V² (Figura 1).

O Me5 é composto por neurônios pseudo-unipolares cujos receptores estão nos múscu-

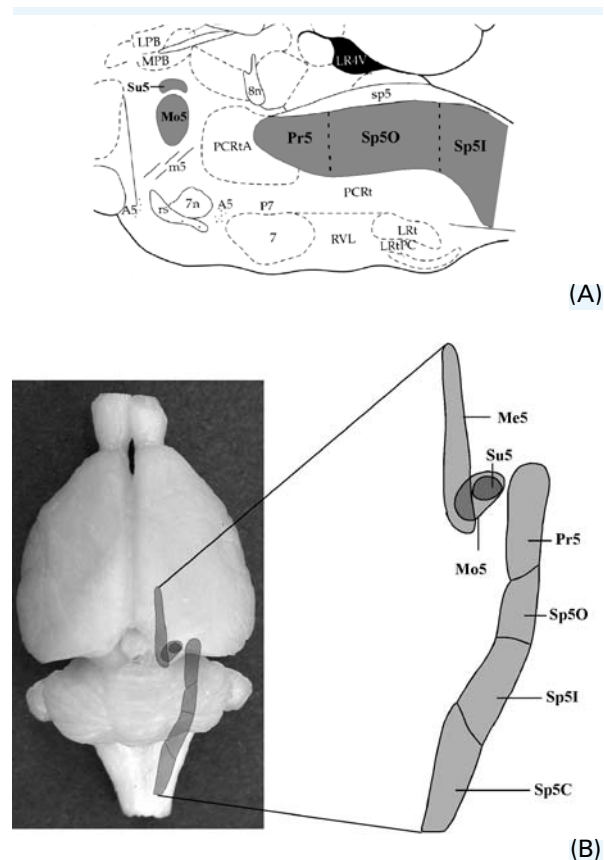


Figura 1: Núcleos do complexo trigeminal. Em (A), esquema de corte sagital do encéfalo do rato ao nível da ponte (figura modificada de Paxinos e Watson, 1998); em (B), esquema mostrando o posicionamento dos núcleos do complexo trigeminal em relação ao encéfalo do rato em vista superior.

Abreviações: 7, núcleo facial; 7n, nervo facial ou sua raiz, 8n, nervo vestibulo-coclear, A5, células noradrenérgicas, LPB, núcleo parabraquial lateral; LR4V, recesso lateral do quarto ventrículo; LRt, núcleo reticular lateral; LRtPC, núcleo reticular lateral parvicelular; m5, raiz motora do nervo trigêmeo; Me5, núcleo mesencefálico do trigêmeo; Mo5, núcleo motor do trigêmeo; MPB, núcleo parabraquial medial; P7, zona perifacial; PCrTA; formação reticular parvicelular parte alfa; Pr5, núcleo principal do trigêmeo; rs, trato rubrospinal; RVL, núcleo reticular rostro-ventro-lateral; Sp5, trato trigeminal espinal; Sp5C, subnúcleo caudal espinal do trigêmeo; Sp5I, subnúcleo interpolar espinal do trigêmeo; Sp5O, subnúcleo oral espinal Paxinos e Watson (1998).

los da mastigação e ligamento periodontal dos dentes, sendo o único núcleo do SNC a possuir neurônios sensitivos de primeira ordem³. Esse núcleo está relacionado com o reflexo de abrir a boca, quando, por exemplo, estamos mastigando e mordemos algo duro que poderia levar a fraturas dentais. O Pr5 recebe, em sua maioria, axônios de maior diâmetro responsáveis pela transmissão do tato discriminativo ou epicrítico (discriminação de dois pontos em contato com a pele) e, em menor parcela, pelo tato protopático (sensação de textura dos objetos) e pressão⁴. O Su5 é um núcleo integrador entre os principais núcleos motores do tronco encefálico e possui neurônios que se projetam para o Mo5 contra e ipsilateral, núcleos facial e hipoglosso ipsilaterais⁵. O Sp5, uma continuação caudal do Pr5, recebe principalmente estímulos dolorosos. Dessa maneira, dores da polpa dental e ligamento periodontal são transmitidas ao Sp5O^{6,7,8} ou ao Sp5I⁹, dores faciais e intra-articulares da articulação temporomandibular (ATM) são transmitidas ao Sp5I e, principalmente, ao Sp5C^{10, 11, 12}, dores de cabeça, do tipo enxaqueca, são também transmitidas ao Sp5C^{13, 14}. A partir da porção sensitiva do complexo trigeminal, as sensações de tato, pressão, dor e temperatura da cabeça são conduzidas até os núcleos ventropóstero-medial (VPM) e posterior (Po) do tálamo e, em seguida, ao córtex sensitivo, onde se tornarão conscientes¹⁵.

As informações motoras para os músculos da mastigação partem do Mo5. Em relação à musculotopia, esse núcleo é dividido em duas partes principais: uma, dorso-lateral, maior, que ocupa toda a extensão do núcleo e, outra, ventro-medial, menor, que ocupa os dois terços caudais. Na porção dorso-lateral estão os corpos celulares dos motoneurônios dos músculos de fechamento da boca: o masseter, o temporal e o pterigóideo medial. Na porção ventro-medial estão, principalmente, os motoneurônios dos músculos de abertura – o ventre anterior do digástrico e o milo-hióideo. O pterigóideo lateral possui dois ventres que agem em diferentes movimentos. Assim, o ventre inferior partici-

pa do movimento de abertura bucal, protrusão e lateralidade, enquanto o superior está ativo principalmente na elevação da mandíbula e no apertamento dos alimentos durante a mastigação¹⁶. O músculo pterigóideo lateral possui seus motoneurônios na porção dorso-lateral do Mo5 em conjunto com os motoneurônios dos músculos de fechamento da boca, porém localizados na parte mais ventral e medial. Esse tipo de organização foi descrita por meio de injeção de traçadores retrógrados na musculatura de rato e gato¹⁷, macaco¹⁸ e cobaia¹⁹.

O Mo5 está cercado por uma região que contém diversos neurônios pré-motores, denominada região h²⁰ ou concha do Mo5²¹. Essa região é composta pela área supratrigeminal, dorsalmente; área intertrigeminal, lateralmente, entre o Mo5 e o Pr5; área justatrigeminal, medialmente, e a formação reticular ventral ao Mo5²⁰ (Figura 2).

Em um estudo eletrofisiológico em ratos Koltá²², os autores demonstraram que há conexões entre os neurônios pré-motores da região h. Além disso, concluíram que estímulos na região justa e intertrigeminal produzem inibição dos motoneurônios massetéricos, enquanto estímulos da região supratrigeminal, formação reticular ventral e caudal geram potenciais excitatórios nesses motoneurônios. Dessa forma, esses neurônios pré-motores têm papel chave na produção dos movimentos e reflexos mandibulares.

Estudo das aferências do núcleo motor do trigêmeo

Para que a fisiologia mastigatória seja compreendida, é necessário que os núcleos encefálicos, cujos neurônios enviam axônios para o Mo5, sejam conhecidos. Para isso, são utilizados em neuroanatomia os traçadores retrógrados – substâncias que, quando injetadas no encéfalo, penetram pelos axônios que estão na região injetada e migram em direção ao corpo celular. Após isso, o encéfalo dos animais é removido, processado, e são realizadas reações de imunois-

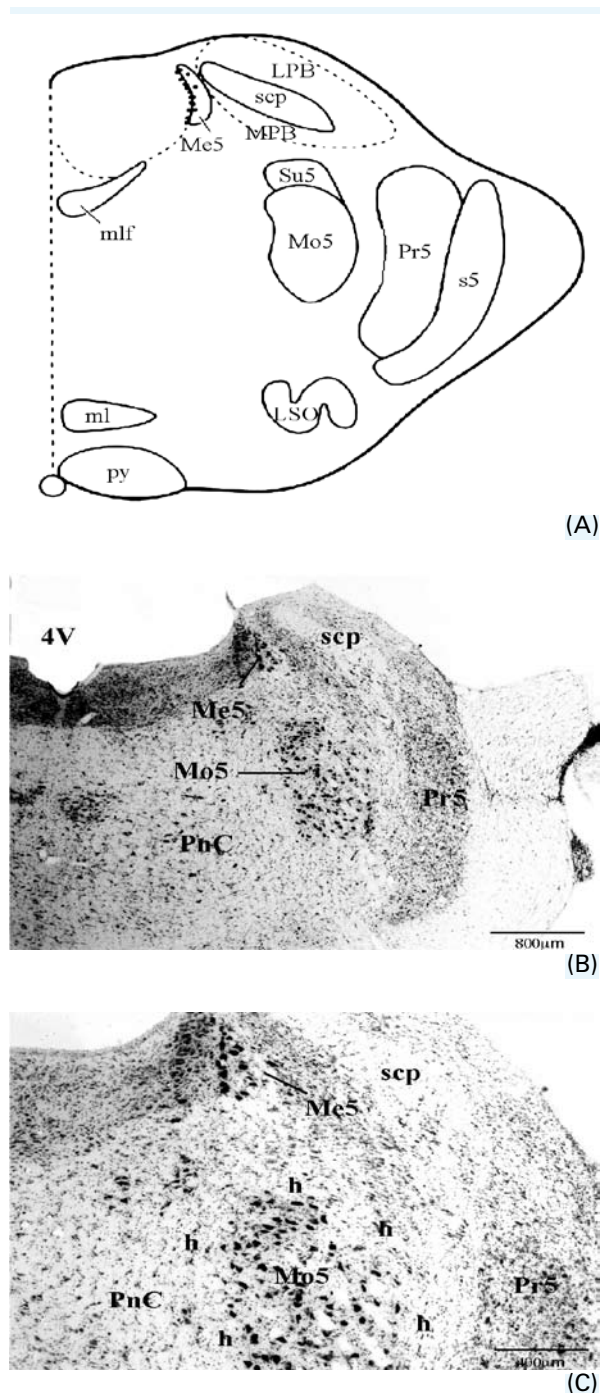


Figura 2: Citoarquitetura do núcleo motor do trigêmeo (Mo5)
 Em A, esquema de corte coronal mostrando o Mo5 e núcleos adjacentes (figura modificada de Paxinos, 1995). Em B, corte coronal do encéfalo de rato ao nível do Mo5 mostrando a citoarquitetura da região. Em C, aumento de B.
 Abreviações: 4V, quarto ventrículo; h, região h; Me5, núcleo mesencefálico do trigêmeo; PnC, núcleo pontino caudal; Pr5, núcleo principal do trigêmeo; scp, pendúnculo cerebral superior.

toquímica para que esses traçadores possam ser visualizados.

Assim, se um traçador retrógrado for injetado no Mo5 é possível saber onde se localizam os neurônios que irão influenciar esse núcleo e, portanto, os movimentos mandibulares (Tabela 1).

Tabela 1: Resumo e quantificação das células retrogradamente marcadas no tronco encefálico após injeção do traçador retrógrado fluorogold no núcleo motor do trigêmeo

Regiões	Ipsilateral	Contralateral
N. mesencefálico do trigêmeo (Me5)	++++	+
N. motor do trigêmeo (Mo5)	-	++
N. principal do trigêmeo (Pr5)	+++	++
N. supratrigeminal (Su5)	+++	+++
Região justatrigeminal	-	+
Região intertrigeminal	-	+
Região peritrigeminal	+++	+++
F. reticular parvicelular parte alfa (PCRtA)	+++	+++
N. reticular intermediário (IRt)	+++	+++
N. gigantocelular (Gi)	++	++
N. gigantocelular parte alfa (GiA)	++	-
Subn. oral espinal do trigêmeo (Sp50)	+++	++
N. pálido da rafe (Rpa)	++	++
N. obscuro da rafe (Rob)	++	++
Subn. interpolar espinal do trigêmeo (Sp5I)	++	+
N. do trato solitário (NTS)	++	-

(++++) quantidade máxima de células marcadas;
 (+++) grande quantidade;
 (++) média quantidade;
 (+) mínima quantidade;
 (-) não foram observadas células marcadas

Diversos autores realizaram esse tipo de estudo^{5, 20, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30} e constataram células retrogradamente marcadas em todos os núcleos do complexo trigeminal, além de outros núcleos do tronco encefálico, com exceção do Sp5C. Alguns autores sugerem, ainda, a existência de

células retrógradas em núcleos prosencefálicos relacionados ao estresse e ao controle do sistema nervoso autônomo^{30, 31}.

Correlações Clínicas

Os motoneurônios do Mo5 controlam o tônus dos músculos mastigatórios e os movimentos mandibulares. As mialgias desses músculos estão muitas vezes ligadas aos distúrbios intra-reticulares da ATM, surgindo secundariamente ou sendo sua causa primária. Uma dor intra-articular, provocará, segundo Sessle³², um reflexo muscular representado por um aumento da atividade, tanto dos músculos de elevação quanto dos de abaixamento da mandíbula, na tentativa de funcionar como bloqueio, limitando a função. Essa teoria foi demonstrada em modelos animais, nos quais se constatou a ativação de neurônios no Sp5C após injeção de irritante na ATM de ratos³³. Essa ativação deve ser mediada por meio dos receptores N-metil-D-aspartame (NMDA) e neuroquinina-1 (NK1)³⁴, porém, segundo Bakke³⁵, o receptor envolvido na ativação neuronal seria o NK-2, e não o NK-1. Verificou-se também um aumento da frequência dos registros eletromiográficos em músculos de abaixamento e elevação mandibular^{11, 36}, frequência essa que, após diminuir, novamente aumenta com o uso de antagonistas do receptor GABA_A³⁷ e diminui após lesão do Sp5C¹¹. Dessa forma, as informações dolorosas intra-articulares chegam ao Sp5C e ocorre uma ativação dos motoneurônios do Mo5. Apesar de parecer que ambos têm uma relação muito próxima, conexões diretas entre eles nunca foram descritas^{5, 20, 21, 23, 24, 26, 27, 28, 29, 38}. Acredita-se, porém, que elas existam de forma indireta por meio de neurônios pré-motores localizados na formação reticular pontina parte alfa (PCRtA), localizada posteriormente ao Mo5, no Su5 ou nos Sp5I, Sp5O, Pr5. Isso porque o Sp5C se projeta para a PCRtA³⁹, para o Su5²⁶, para os Sp5I, Sp5O e Pr5⁴⁰, os quais emitem fibras para o Mo5^{5, 20, 21, 23, 24, 26, 27, 28, 29, 38}.

As mialgias podem também estar relacionadas ao excesso de força realizada de forma crônica sobre os músculos mastigatórios, o que pode ser visto em algumas desordens motoras orofaciais, como no bruxismo noturno. Atualmente, acredita-se que essa patologia seja multifatorial e que, aparentemente, não haja relação direta entre ela e interferências oclusais, sendo, na verdade, uma desordem do sono, mediada pelo SNC^{41, 42}. No bruxismo noturno, ocorre um aumento do tônus muscular dos músculos de elevação da mandíbula, bem como do músculo ptergóideo lateral, feixe superior que tem parte de sua inserção terminal no disco articular⁴³ e atua, principalmente, durante o apertamento dental, tracionando o disco para a parte anterior, possibilitando que a posterior, mais grossa, sirva de calço, auxiliando o suporte das cargas mastigatórias e a estabilização da mandíbula^{44, 45, 46}. Dessa forma, com o tempo, poderá ocorrer um deslocamento do disco articular para anterior, e o côndilo irá pressionar o tecido retrodiscal, o que levará à inflamação e dor. E agora, temos uma inflamação intra-articular que, conforme descrito, provocará um aumento ainda maior do tônus dos músculos de abertura e fechamento da boca.

Atualmente, trabalhos demonstram que a geração do bruxismo noturno está relacionada a períodos do sono, denominados microdespertar, que ocorrem em todas as pessoas, de 8 a 15 vezes por noite e duram de 3 a 15 segundos. Nesses episódios, há uma mudança abrupta na atividade encefálica acompanhada de um aumento da taxa cardíaca e do tônus muscular dos músculos mastigatórios⁴⁷. Portanto, núcleos que atuem na formação reticular pontina, a qual esta ligada a mudanças na atividade encefálica, na medula rostral ventrolateral relacionada ao aumento do ritmo cardíaco e, ao mesmo tempo, no Mo5, podem ser um ponto chave para o melhor entendimento da fisiopatologia do bruxismo noturno.

Em relação ao bruxismo provocado por drogas, podemos supor que qualquer substância que atue em núcleos que se projetam para ou diretamente no Mo5 pode gerar movimentos mas-

tigatórios. A dopamina, por exemplo, tem ação significativa em núcleos do tronco-encefálico e do prosencéfalo, além de atuar diretamente no Mo5³⁰, gerando um aumento do tônus do músculo masséter⁴⁸. A serotonina age em núcleos pré-motores do prosencéfalo⁴⁹, além de atuar no Me5³ e, diretamente, no Mo5⁵⁰. Porém, segundo Clark¹, o bruxismo noturno induzido pelos antidepressivos inibidores da recaptção da serotonina seria bem mais discreto, gerando um aumento sustentado do tônus muscular dos músculos mastigatórios. Segundo Katakura e Chandler⁵¹, a serotonina agiria de forma modulatória nos motoneurônios trigeminais, principalmente facilitando a ação excitatória do glutamato.

Movimentos repetitivos e estereotipados é o que pode ocorrer com a mandíbula no caso das discinesias orais que podem ser idiopáticas, ocorrendo normalmente em pacientes idosos, ou a chamada tardia, que ocorre meses depois do uso crônico de uma droga¹. Geralmente, esse tipo de patologia ocorre em pacientes que fazem uso de antagonistas dopaminérgicos, que são drogas antipsicóticas. Mais uma vez, observamos influência da alteração nos níveis de dopamina. A grande diferença entre as discinesias e o bruxismo noturno, além do padrão de movimento, é que nas discinesias o indivíduo está acordado. Assim, pode ocorrer a ação da dopamina nos núcleos da base e no córtex que poderá influenciar diretamente o Mo5.

Mais rara que as discinesias orais são as distonias que apresentam movimentos semelhantes às discinesias, porém eles tendem a ser mais intermitentes, com contrações mais momentâneas e potentes, atuando principalmente nos músculos de abaixamento da mandíbula^{1, 52, 53}. Normalmente não estão associadas ao uso de drogas, mas podem ocorrer após traumas encefálicos ou serem genéticas¹.

Conclusões

O estudo dos movimentos mandibulares é complexo, pois envolve a atuação simultânea e

bilateral dos músculos da mastigação, além da ação indireta dos supra, infra-hióideos e posturais. Os músculos mastigatórios, por sua vez, são controlados pelos motoneurônios trigeminais, que sofrem influência de vários núcleos encefálicos e de diversos neurotransmissores de maneira direta ou indireta. A necessidade de adquirir conhecimento é vasta e, com o passar dos anos, novos estudos e novas teorias são lançados para o entendimento e, posteriormente, para o tratamento dos diversos distúrbios que geram alterações nos movimentos mandibulares, alterações essas que levam ao prejuízo funcional e, invariavelmente, à dor.

Referências

1. Clark GT. Medical management of oral motor disorders: dystonia, dyskinesia and drug-induced dystonic extrapyramidal reactions. *J Calif Dent Assoc.* 2006 Aug;34(8):657-67.
2. Paxinos G. *The rat nervous system.* San Diego: Academic Press; 1995.
3. Copray JC, Liem RS, Ter Horst GJ, van Willigen JD. Origin, distribution and morphology of serotonergic afferents to the mesencephalic trigeminal nucleus of the rat. *Neurosci Lett.* 1991;121(1-2):97-101.
4. Brodal A. *Anatomia neurológica com correlações clínicas.* São Paulo: Rocca; 1984.
5. Travers JB, Norgren R. Afferent projections to the oral motor nuclei in the rat. *J Comp Neurol.* 1983;220(3):280-98.
6. Tamarova ZA, Shapovalov AI, Vyklicky L. Projection of tooth pulp afferents in the brain stem of rhesus monkey. *Brain Res.* 1973;64:442-5.
7. Sugimoto T, He YF, Funahashi M, Ichikawa H. Induction of immediate-early genes c-fos and zif268 in the subnucleus oralis by noxious tooth pulp stimulation. *Brain Res.* 1998;794(2):353-8.
8. Aihara Y, Maeda T, Hanada K, Wakisaka S. Effects of morphine on the distribution of Fos protein in the trigeminal subnucleus caudalis neurons during experimental tooth movement of the rat molar. *Brain Res.* 1999;819(1-2):48-57.

9. Lapa RC, Bauer JA. Synaptic contacts established by primary sensory fibers innervating the teeth of rats: an ultrastructural study of the pars interpolaris of the spinal trigeminal nucleus. *Tissue Cell*. 1992;24(6):821-7.
10. Imbe H, Ren K. Orofacial deep and cutaneous tissue inflammation differentially upregulates preprodynorphin mRNA in the trigeminal and paratrigeminal nuclei of the rat. *Brain Res Mol Brain Res*. 1999;67(1):87-97.
11. Tsai C. The caudal subnucleus caudalis (medullary dorsal horn) acts as an interneuronal relay site in craniofacial nociceptive reflex activity. *Brain Res*. 1999;826(2):293-7.
12. Takemura M, Shimada T, Sugiyo S, Nokubi T, Shigenaga Y. Mapping of c-Fos in the trigeminal sensory nucleus following high- and low-intensity afferent stimulation in the rat. *Exp Brain Res*. 2000;130(2):113-23.
13. Mitsikostas DD, Sanchez del Rio M. Receptor systems mediating c-fos expression within trigeminal nucleus caudalis in animal models of migraine. *Brain Res Brain Res Rev*. 2001;35(1):20-35.
14. Samsam M, Covenas R, Csillik B, Ahangari R, Yajeya J, Riquelme R, et al. Depletion of substance P, neurokinin A and calcitonin gene-related peptide from the contralateral and ipsilateral caudal trigeminal nucleus following unilateral electrical stimulation of the trigeminal ganglion; a possible neurophysiological and neuroanatomical link to generalized head pain. *J Chem Neuroanat*. 2001;21(2):161-9.
15. Waite PME, Tracey DJ. Trigeminal sensory system. In: Paxinos G. *The rat nervous system*. San Diego: Academic Press; 1995. p.705-24.
16. Ruangsri S, Whittle T, Wanigaratne K, Murray GM. Functional activity of superior head of human lateral pterygoid muscle during isometric force. *J Dent Res*. 2005 Jun;84(6):548-53.
17. Mizuno N, Konishi A, Sato M. Localization of masticatory motoneurons in the cat and rat by means of retrograde axonal transport of horseradish peroxidase. *J Comp Neurol*. 1975;164(1):105-15.
18. Mizuno N, Matsuda K, Iwahori N, Uemura-Sumi M, Kume M, Matsushima R. Representation of the masticatory muscles in the motor trigeminal nucleus of the macaque monkey. *Neurosci Lett*. 1981;21(1):19-22.
19. Uemura-Sumi M, Takahashi O, Matsushima R, Takata M, Yasui Y, Mizuno N. Localization of masticatory motoneurons in the trigeminal motor nucleus of the guinea pig. *Neurosci Lett*. 1982;29(3):219-24.
20. Kolta A, Westberg KG, Lund JP. Identification of brainstem interneurons projecting to the trigeminal motor nucleus and adjacent structures in the rabbit. *J Chem Neuroanat*. 2000;19(3):175-95.
21. Yamamoto M, Moritani M, Chang Z, Taki I, Tomita A, Ono T, et al. The somatotopic organization of trigeminal premotoneurons in the cat brainstem. *Brain Res*. 2007 Mar 3.
22. Kolta A. In vitro investigation of synaptic relations between interneurons surrounding the trigeminal motor nucleus and masseteric motoneurons. *J Neurophysiol*. 1997;78(3):1720-5.
23. Grzanna R, Chee WK, Akeyson EW. Noradrenergic projections to brainstem nuclei: evidence for differential projections from noradrenergic subgroups. *J Comp Neurol*. 1987;263(1):76-91.
24. Fort P, Luppi PH, Sakai K, Salvert D, Jouvet M. Nuclei of origin of monoaminergic, peptidergic, and cholinergic afferents to the cat trigeminal motor nucleus: a double-labeling study with cholera-toxin as a retrograde tracer. *J Comp Neurol*. 1990;301(2):262-75.
25. Turman JE, Jr., Chandler SH. Immunohistochemical localization of glutamate and glutaminase in guinea pig trigeminal premotoneurons. *Brain Res*. 1994;634(1):49-61.
26. Li YQ, Takada M, Kaneko T, Mizuno N. Premotor neurons for trigeminal motor nucleus neurons innervating the jaw-closing and jaw-opening muscles: differential distribution in the lower brainstem of the rat. *J Comp Neurol*. 1995;356(4):563-79.
27. Li YQ, Takada M, Kaneko T, Mizuno N. GABAergic and glycinergic neurons projecting to the trigeminal motor nucleus: a double labeling study in the rat. *J Comp Neurol*. 1996;373(4):498-510.
28. Yasui Y, Tsumori T, Ono K, Kishi T. Nigral axon terminals are in contact with parvocellular reticular neurons which project to the motor trigeminal nucleus in the rat. *Brain Res*. 1997;775(1-2):219-24.
29. Luo P, Moritani M, Dessem D. Jaw-muscle spindle afferent pathways to the trigeminal motor nucleus in the rat. *J Comp Neurol*. 2001;435(3):341-53.



30. Mascaro MB, Bittencourt JC, Casatti CA, Elias CF. Alternative pathways for catecholamine action in oral motor control. *Neurosci Lett*. 2005 Sep 23;386(1):34-9.
31. Fung SJ, Yamuy J, Sampogna S, Morales FR, Chase MH. Hypocretin (orexin) input to trigeminal and hypoglossal motoneurons in the cat: a double-labeling immunohistochemical study. *Brain Res*. 2001 Jun 8;903(1-2):257-62.
32. Sessle BJ. The neural basis of temporomandibular joint and masticatory muscle pain. *J Orofac Pain*. 1999;13(4):238-45.
33. Zhou Q, Imbe H, Dubner R, Ren K. Persistent Fos protein expression after orofacial deep or cutaneous tissue inflammation in rats: implications for persistent orofacial pain. *J Comp Neurol*. 1999;412(2):276-91.
34. Koganemaru M, Takasaki M, Nishimori T. Simultaneous activation of N-methyl-D-aspartate and neurokinin-1 receptors modulates c-Fos and Zif/268 expression in the rat trigeminal nucleus caudalis. *Neuroscience*. 2000;98(2):317-23.
35. Bakke M, Hu JW, Sessle BJ. Involvement of NK-1 and NK-2 tachykinin receptor mechanisms in jaw muscle activity reflexly evoked by inflammatory irritant application to the rat temporomandibular joint. *Pain*. 1998;75(2-3):219-27.
36. Tambeli CH, Seo K, Sessle BJ, Hu JW. Central mu opioid receptor mechanisms modulate mustard oil-evoked jaw muscle activity. *Brain Res*. 2001;913(1):90-4.
37. Seo K, Hu JW, Cairns BE, Someya G. Involvement of GABA(A) receptor in modulation of jaw muscle activity evoked by mustard oil application to the rat temporomandibular joint. *Brain Res*. 2001;892(1):198-202.
38. Turman J, Jr., Chandler SH. Immunohistochemical evidence for GABA and glycine-containing trigeminal premotoneurons in the guinea pig. *Synapse*. 1994;18(1):7-20.
39. Zerari-Mailly F, Pinganaud G, Dauvergne C, Buisseret P, Buisseret-Delmas C. Trigemino-reticulofacial and trigemino-reticulo-hypoglossal pathways in the rat. *J Comp Neurol*. 2001;429(1):80-93.
40. Nasution ID, Shigenaga Y. Ascending and descending internuclear projections within the trigeminal sensory nuclear complex. *Brain Res*. 1987;425(2):234-47.
41. Attanasio R. Nocturnal bruxism and its clinical management. *Dent Clin North Am*. 1991;35(1):245-52.
42. Lobbezoo F, Naeije M. Bruxism is mainly regulated centrally, not peripherally. *J Oral Rehabil*. 2001;28(12):1085-91.
43. Dubrul EL. Anatomia oral de Sicher e Dubrul. São Paulo: Artes Máficas; 1991.
44. Okeson JP. Orofacial pain. Chicago: Quintessence Publishing Co; 1998.
45. Hiraba K, Hibino K, Hiranuma K, Negoro T. EMG activities of two heads of the human lateral pterygoid muscle in relation to mandibular condyle movement and biting force. *J Neurophysiol*. 2000;83(4):2120-37.
46. Wang MQ, Yan CY, Yuan YP. Is the superior belly of the lateral pterygoid primarily a stabilizer? An EMG study. *J Oral Rehabil*. 2001;28(6):507-10.
47. Lavigne GJ, Huynh N, Kato T, Okura K, Adachi K, Yao D, et al. Genesis of sleep bruxism: motor and autonomic-cardiac interactions. *Arch Oral Biol*. 2007;52(4):381-4.
48. Sunden-Kuronen B, Pohto P, Alanen E. Influence of central dopaminergic and oral sensory stimulation on the tone of the rat masseter muscle. *Acta Odontol Scand*. 1983;41(3):159-66.
49. Kumar S, Szymusiak R, Bashir T, Rai S, McGinty D, Alam MN. Effects of serotonin on perifornical-lateral hypothalamic area neurons in rat. *Eur J Neurosci*. 2007;25(1):201-12.
50. Nagase Y, Moritani M, Nakagawa S, Yoshida A, Takemura M, Zhang LF, et al. Serotonergic axonal contacts on identified cat trigeminal motoneurons and their correlation with medullary raphe nucleus stimulation. *J Comp Neurol*. 1997;384(3):443-55.
51. Katakura N, Chandler SH. An iontophoretic analysis of the pharmacologic mechanisms responsible for trigeminal motoneuronal discharge during masticatory-like activity in the guinea pig. *J Neurophysiol*. 1990;63(2):356-69.
52. Clark GT, Koyano K, Browne PA. Oral motor disorders in humans. *J Calif Dent Assoc*. 1993 an;21(1):19-30.
53. Clark GT, Takeuchi H. Temporomandibular dysfunction, chronic orofacial pain and oral motor disorders in the 21st century. *J Calif Dent Assoc*. 1995;23(4):41-2, 44-6, 48-50.
54. Paxinos G, Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. San Diego: Academic Press; 1998.