FACULDADE SETE LAGOAS

Fernanda Chaves Almeida Jardim

Josiene kelli Oliveira Souza Vasconcellos

TERAPIAS FARMACOLÓGICAS E SEU IMPACTO NO BRUXISMO:

Revisão de Literatura

Sete Lagoas

2019

FACSETE – Faculdade sete Lagoas

TERAPIAS FARMACOLÓGICAS E SEU IMPACTO NO BRUXISMO:

Revisão de Literatura

Monografia apresentada ao curso de especialização Lato Sensu da Faculdade de Sete Lagoas - FACSETE como requisito parcial para obtenção do título de especialista em Disfunção Temporomandibular e Dor Orofacial.

Sete Lagoas

2019

FACULDADE SETE LAGOAS – FACSETE

Especialização em Disfunção Temporomandibular e Dor Orofacial

Fernanda Chaves Almeida Jardim

Josiene kelli Oliveira Souza Vasconcellos

TERAPIAS FARMACOLÓGICAS E SEU IMPACTO NO BRUXISMO:

Revisão de Literatura

Sete Lagoas

2019

Fernanda Chaves Almeida Jardim

Josiene Kelli Oliveira Souza Vasconcellos

TERAPIAS FARMACOLÓGICAS E SEU IMPACTO NO BRUXISMO

Revisão de Literatura

Monografia apresentada ao curso de especialização Lato Sensu da Faculdade de Sete Lagoas - FACSETE como requisito parcial para obtenção do título de especialista em Disfunção Temporomandibular e Dor Orofacial.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Januzzi

Coorientador: Prof. Dra. Thays Crosara Abrahão Cunha

Área de concentração: Odontologia

Fernanda Chaves Almeida Jardim

Josiene Kelli Souza Oliveira Vasconcellos

TERAPIAS FARMACOLÓGICAS E SEU IMPACTO NO BRUXISMO:

Revisão de Literatura

Monografia apresentada ao curso de especialização Latu Sensu da Faculdade Sete Lagoas – FACSETE, como requisito parcial para obtenção do título de especialista em Disfunção Temporomandibular e Dor Orofacial.

Área de concentração: Odontologia

Aprovada em __/__/__ pela banca constituída dos seguintes professores:

_____

Prof. Dr. Eduardo Januzzi – FACSETE

_____

Prof. Dra. Thays Crosara Abrahão Cunha - FACSETE

_____

Prof. Rafael Tardin – FACSETE

Sete Lagoas

2019

AGRADECIMENTOS

Agradecemos primeiramente a Deus, por iluminar nossos caminhos e derramar suas bênçãos em nossas vidas.

Aos nossos pais, a eterna gratidão por terem nos ajudado a sermos quem somos e nos proporcionado a base para estarmos onde estamos hoje.

Agradecemos aos demais familiares, companheiros e amigos que nos deram suporte e incentivo para que pudéssemos alcançar nossos objetivos.

Aos professores do curso, em especial aos nossos orientadores Eduardo Januzzi e Thays Crosara, todo nosso carinho e reconhecimento, por terem dividido conosco o bem maior, que é o conhecimento. Sem vocês não seria possível a realização deste trabalho.

Por fim, um agradecimento aos amigos que fizemos ao longo da especialização pelo incentivo e apoio durante essa jornada.

RESUMO

Objetivo: revisar a literatura e descrever as várias classes de fármacos que podem induzir, exacerbar ou reduzir o bruxismo do sono, como resultado de sua ação farmacológica nos neurônios do sistema nervoso central. **Resultados**: a literatura relata que a Clozapina, Fluoxetina, Paroxetina, Escitalopram, Duloxetina, Venlafaxina, provavelmente estejam relacionadas à etiologia do bruxismo. As drogas mais utilizadas como forma terapêutica foram a Buspirona, Gabapentina, Clonidina, Clonazepam, Amitriptilina, Ariprazole e Quetiapina. **Conclusão**: embora a literatura relate a relação dos fármacos tanto com a etiologia quanto como possibilidade terapêutica sobre o bruxismo, os dados ainda são inconclusivos. Devido à sua alta prevalência e ao seu potencial deletério às estruturas craniofaciais, e à qualidade de vida de seus portadores, fica evidente a necessidade de mais estudos de boa qualidade metodológica que comprovem esta relação.

PALAVRAS-CHAVE:

Terapia Farmacológica; Bruxismo; Revisão de literatura.

ABSTRACT

Objective: the objective of this study was, through a literature review, to investigate the role of drugs in etiology as well as in the treatment of sleep and awake bruxism. **Results:** it was observed that the drugs related to the etiology of this parafunction, were Clozapine, Fluoxetine, Paroxetine, Escitalopran, Duloxetine, Venlafaxine, Mirtazapine and Methylphenidate. In the pharmacological treatment of bruxism, the most used drugs were Buspirone, Gabapentin, Clonidine, Clonazepam, Amitriptyline, Ariprazole and Quetiapine. **Conclusion:** it was concluded that it is necessary more evidence-based research on this subject, since there are not enough data associaitng the effects of several classes of drugs to bruxism.

KEYWORDS:

Pharmacological Therapy; Bruxism; literature review.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DTM – Disfunção Temporomandibular

BS – Bruxismo do Sono

BV – Bruxismo de Vigília

SNC – Sistema Nervoso Central

DA – Dopamina

TDH – Transtorno de Déficit de Atenção

5 HT – Serotonina

PSG – Polissonografia

EMG – Eletromiografia

REM - Rapid eye movement

N-REM – No rapid eye movement

GABA - Ácido gama-aminobutírico

AMMR - Atividade muscular mastigatória rítmica

MDM - 3,4-metilenodioximetanfetamina

ISRS – Inibidor seletivo de recaptação de Serotonina

ISRSN – Inibidor seletivo de recaptação de Serotonina e Noradrenalina

LISTA DE TABELAS

1. TABELA 1 - Efeitos das diferentes classes de Fármacos no Bruxismo.

SUMÁRIO

1. **INTRODUÇÃO.....12**
2. **OBJETIVO.....13**
3. **JUSTIFICATIVA.....14**
4. **METODOLOGIA.....14**
5. **RESULTADOS.....15**
6. **REVISÃO DE LITERATURA.....16**
   - **6.1** Agentes relacionados à Dopamina**.....16**
   - **6.2** Agonistas de Dopamina**.....18**
   - **6.3** Antagonistas de Dopamina**.....19**
   - **6.4** Fármacos Antidepressivos**.....20**
   - **6.5** Estabilizadores de Membrana**.....25**
   - **6.6** Benzodiazepínicos**.....27**
   - **6.7** Psicoestimulantes**.....28**
7. **TOXINA BOTULÍNICA.....29**
8. **DISCUSSÃO.....30**
9. **CONCLUSÃO.....33**
10. **APLICABILIDADE CLÍNICA.....33**

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....34

1. INTRODUÇÃO:

Bruxismo é a atividade repetitiva dos músculos mastigatórios, caracterizada pelo apertamento ou ranger dos dentes e classificado como bruxismo do sono (BS) e bruxismo de vigília (BV), de acordo com o ciclo circadiano. Seus efeitos destrutivos podem afetar os elementos dentários, periodonto, articulações temporomandibulares, músculos mastigatórios, podendo gerar Disfunções Temporomandibulares (DTMs) e Dor Orofacial (LOBBEZOO *et al.*, 2013).

Segundo os critérios da Associação Americana dos Distúrbios do Sono, o evento que ocorre durante o dia (bruxismo de vigília) e o evento noturno (bruxismo do sono) apresentam características clínicas e etiológicas distintas, frequentemente superpostas, principalmente em períodos de estresse, ansiedade e desordens emocionais que geram perturbações comportamentais e alterações nos padrões de sono. Muitas teorias vêm sendo propostas ao longo dos anos, porém um modelo multifatorial para explicar a etiologia do bruxismo parece ser a hipótese mais plausível, de maneira que fatores psicossociais e patofisiológicos interagiriam com fatores morfológicos e periféricos (MANFREDINI & LOBBEZOO, 2009; MACIEL, 2010).

Muitos fatores externos e condições sistêmicas têm sido associados ao BS e/ou BV. Como consequência do ritmo de vida atual, várias alterações psiquiátricas e emocionais aumentaram, como *stress* e ansiedade. Assim, ocorreu um aumento considerável do uso de fármacos como antidepressivos e ansiolíticos, além do consumo de álcool, nicotina, cafeína e drogas ilícitas. Estudos vêm mostrando que o uso de tais substâncias pode causar ou potencializar o bruxismo. Quando o bruxismo é associado ao uso de medicações e drogas ilícitas, ou a alterações sistêmicas, ele é classificado como secundário ou iatrogênico. Tais manifestações do bruxismo secundário podem ser voluntárias ou involuntárias, conscientes ou inconscientes, durante a vigília e/ou durante o sono. O paradigma do bruxismo mudou com a história e a evolução científica de periférico para central, de exclusivamente parafuncional para, em

certa medida, fisiológico ou protetor, podendo ser classificado mais como um comportamento, do que como um distúrbio (FONSECA *et al*. 2010).

Já a etiologia do bruxismo primário permanece desconhecida. Existem teorias que apontam para uma possível disfunção central de dopamina, principalmente do trato mesocortical, que controla as atividades musculares e motoras (MAYER *et al*., 2016).

Vários estudos sugerem a participação dos neurotransmissores e hormônios, especialmente aqueles que participam da atividade motora e da regulação do sono e vigília, tais como Acetilcolina, Noradrenalina, Dopamina, Serotonina e Orexina, na gênese e na modulação de eventos como espasmos e tremores em diversos níveis, como nas distonias, doença de Parkinson, discinesias e Bruxismo (LAVIGNE *et al*.,2003; MACIEL, 2010; CAARRA, HUYNH e LAVIGNE, 2012. SAHIN & MALAS, 2015). Entretanto, não se sabe se o BS representa um traço fisiopatológico ou se existem múltiplas variáveis no fenótipo dessa desordem (MAYER *et al*., 2016).

O bruxismo também pode ser observado como comorbidade de desordens como: transtorno do déficit de atenção (TDHA), demências, epilepsia, refluxo gastroesofágico e outros transtornos do sono como parasonias (sonambulismo, fala durante o sono, enurese, movimentos periódicos dos membros e apnéia obstrutiva do sono) (FALISI *et al*., 2014).

2. OBJETIVO

O objetivo deste estudo foi examinar os artigos revisados para identificar e descrever as várias classes de fármacos que podem induzir, exacerbar ou reduzir o bruxismo, como resultado de sua ação farmacológica nos neurônios do Sistema Nervoso Central (SNC).

3. JUSTIFICATIVA

Tanto o bruxismo do sono quanto o de vigília são altamente prevalentes e apresentam um grande potencial deletério para as estruturas craniofaciais e qualidade de vida de seus portadores. A sua etiologia ainda não está estabelecida na literatura e as intervenções terapêuticas estão relacionadas ao controle de sintomatologia dolorosa e proteção das estruturas dentárias. A identificação de possíveis fármacos precursores do bruxismo, ou ainda de fármacos que modulem as contrações musculares seria de grande utilidade para a prática clínica.

4. METODOLOGIA

A natureza desta pesquisa será pura para responder o problema exposto com desejo de conhecer baseado em construções de teorias e leis. Dessa forma, considera-se que esta pesquisa é exploratória, a fim de se obter uma visão geral sobre o tema proposto e se familiarizar com o contexto do estudo e, também, descritiva para facilitar a exposição de todos os dados coletados. Terá como objetivo descrever as principais drogas que podem modular ou desencadear o bruxismo.

A busca de dados foi feita de maneira individualizada e detalhada, desenvolvida na base de dados PubMed. A estratégia de pesquisa incluiu termos “MESH” (títulos de assunto médico, do inglês Medical Subjects Headings). O levantamento dos artigos ficou restrito ao período 1997-2018. A busca manual também foi realizada para adicionar outros artigos que não foram rastreados na busca eletrônica. Os MeSH termos utilizados foram: (“pharmacological therapy”) AND (“bruxism”).

5. RESULTADOS

Tabela 1. Efeitos das diferentes classes de Fármacos no Bruxismo.

ANO	AUTOR	REVISTA	BS/BV	DROGA
	DESENCADEANTES			
2003	Winocur *et al.*	Journal of Orofacial Pain	BS BV	Clozapina.
2006	Ranjan *et al.*	International Journal of Neuropsychopharmacology	BS	Escitalopam e venlafaxina.
2009	Sabuncuoglu *et al.*	Spec Care Dentist	BS	Fluoxetina.
2010	Kuloglu *et al.*	Journal of Psychopharmacology	BS	Venlafaxina.
2011	Chang *et al.*	Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry	BS BV	Venlafaxina.
2012	Milanlioglu.	Clinics	BS	Paroxetina.
2012	Iskandar *et al.*	Journal Clin Psychiatry	BS	Fluoxetina.
2012	Oulis *et al.*	Journal Neuropsychiatry Clin Neurosci	BV	ISRS.
2014	Raja & Raja.	Journal of Clinical Psychopharmacology	BS	Escitalopram.
2014	Flaisi *et al.*	Expert Opinion Drug Safety	BS BV	Psicoestimulantes,IRSS e antagonistas de histamina. Psicoestimulantes e Antipsicóticos típicos.
2015	Sahin e Malas.	Acta reumatol port	BS	Duloxetina.
2015	Soyata e Oflaz.	Journal of Clinical Psychopharmacology	BS	Fluoxetina.
2018	Zandir *et al.*	Iran Journal Psychiatry	BS	ISRS.
2018	Akbas e Belgiç.	Clinical Pharmacology	BS	Fluoxetina.
2018	Melo *et al.*	Journal Oral Rehabil	BS	Duloxetina,Paroxetina e Venlafaxina.
	TERAPÊUTICOS			
1997	Lobbezoo *et al.*	Mov. Disord	BS	Levodopa.
1997	Mohamed *et al.*	The jornal of craniomandibular pratice	BS	Amitriptilina.
2006	Huynh *et al.*	International Journal Prosthodont	BS	Clonidina.

2007	Van der Zaag *et al.*	Journal of oral rehabilitation	BS	Amitriptilina.
2009	Sabuncuoglu *et al.*	Spec Care Dentist	BS	Buspirona.
2010	Kuloglu *et al.*	Journal of Psychopharmacology	BS	Buspirona.
2010	Saletu *et al.*	European archives of psychiatry and clinical neuroscience	BS	Clonazepam.
2011	Chang *et al.*	Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry	BS BV	Duloxetina.
2012	Milanlioglu.	Clinics	BS	Buspirona.
2012	Iskandar *et al.*	Journal Clin Psychiatry	BS	Buspirona.
2012	Oulis *et al.*	Journal Neuropsychiatry Clin Neurosci	BV	Aripriprazole.
2012	Mandani *et al*.	Journal of Prosthodontics	BS	Gabapentina.
2014	Feng *et al.*	Clinical Neuropharmacologic	BS	Gabapentina.
2014	Falisi *et al.*	Expert opinion on Drug Safaty	BS BV	Agonistas de Dopamina, Buspirona. Antipsicóticos Atípicos.
2015	Sahin e Malas.	Acta reumatol port	BS	Amitriptilina.
2015	Soyata e Oflaz.	Journal of Clinical Psychopharmacology	BS	Gabapentina.
2016	Sakai *et al.*	European Sleep Research Society	BS	Clonidina.
2018	Zandifar *et al.*	Iran Journal Psichiatry	BS	Quetiapina.
2018	Ahbas e Belgiç.	Clinical Neurophamacological	BS	Buspirona.

6. REVISÃO DA LITERATURA

6.1 Agentes relacionados à Dopamina:

Mesmo que muitos estudos tenham revelado o efeito das drogas dopaminérgicas sobre o bruxismo, existem evidências para o envolvimento de drogas psicotrópicas que afetam outros neurotransmissores, tais como serotonina (5-HT), noradrenalina e histamina (FALISI *et al*., 2014).

Estudos experimentais demonstram que fármacos com ação sobre o sistema nervoso central diminuem a intensidade das contrações rítmicas da musculatura mastigatória durante o sono, sugerindo um provável envolvimento

cerebral na gênese do BS. Medicamentos com potencial de relaxamento muscular, propriedades hipnóticas e ansiolíticas apresentariam potencial de ação sobre o BS, atuando tanto na musculatura quanto nos parâmetros emocionais. Desta forma, Buspirona (ansiolítico), Gabapentina (anticonvulsivante), Clonidina (agonista α2-adrenérgico), Clonazepam (benzodiazepínico), Amitriptilina (antidepressivo tricíclico), poderiam ser utilizados de forma racional, na tentativa de controlar as contrações mastigatórias involuntárias durante o sono, bem como minimizar as suas sequelas (FALISI *et al*., 2014).

A Dopamina (DA) desempenha um papel no comportamento do sistema de recompensa-motivação e em controles do movimento. Os neurônios dopaminérgicos envolvidos no controle de movimento estão localizados nos gânglios basais e desempenham papel central no controle motor. A diminuição da atuação da DA nessa área do cérebro desempenharia um papel significativo na patogênese do bruxismo. Dessa forma, a atividade motora oral poderia ser influenciada pela administração de drogas agonistas ou antagonistas dos receptores dopaminérgicos (WINOCUR *et al*., 2003).

LOBBEZOO *et al.,* 1996 pesquisaram a possível existência de anormalidades funcionais do sistema central dopaminérgico em 10 humanos com BS, comparados a outros 10 indivíduos controle. O diagnóstico de BS foi estabelecido a partir de polissonografias realizadas em todos os participantes. Por meio de tomografias computadorizadas de emissão de fóton único foram avaliadas neuroimagens funcionais dos receptores D2 nigro-estriatais. Os resultados não mostraram diferenças significativas nos potenciais de ligação dos receptores D2 nos dois grupos. Entretanto, comparando os dois lados, ocorreram diferenças entre valores unilaterais no potencial de ligação dos receptores D2 nigro-estriatais no grupo BS. Os autores sugeriram que esse desequilíbrio nos receptores D2 poderia estar associado ao BS, o que reforçaria a hipótese de que o sistema dopaminérgico desempenharia um papel na patofisiologia do BS.

6.2 Drogas Agonistas da Dopamina:

Vários estudos já demonstraram que medicamentos que atuam como agonistas dos receptores dopaminérgicos reduzem os episódios de bruxismo. No estudo de LOBBEZOO *et al*., 1997 verificou-se diminuição significativa no número médio de episódios de bruxismo e da atividade eletromiográfica por episódio, em pacientes bruxômanos que receberam baixas doses de Levodopa associada a Benserazida (Prolopa), comparado ao grupo placebo.

VAN DER ZAAG *et al*., 2007 compararam a eficácia daplaca de bruxismo x Pergolide, agonista dos receptores dopaminérgicos D1 e D2, frequentemente utilizado no tratamento de doença de Parkinson e na Síndrome das Pernas Inquietas. Foram realizadas seis polissonografias (PSG) sendo a primeira para confirmação do diagnóstico de BS. Na PSG 2 o paciente foi submetido ao exame com a placa superior rígida de 1 mm, que já vinha usando há um mês. Após período de 2 meses para *wash out* da placa oclusal, foi iniciada a administração gradativa de Pergolide, até se alcançar a dose de 0,3 mg. A Domperidona, antagonista periférico dos receptores D2, foi associada para reduzir efeitos colaterais de náuseas. Após dois meses, foi realizada a PSG 3, que mostrou redução considerável do BS, comparada às outras duas PSGs. A dose de Pergolide foi aumentada para 0,5 mg e, após 30 dias, foi realizada a PSG 4, na qual se verificou aumento do BS. Nessa ocasião o paciente começou a apresentar fortes reações adversas à medicação, que foi retirada gradativamente nos quinze dias subsequentes. Após mais duas semanas para *wash out*, realizou-se a PSG 5 que, curiosamente, mostrou valores menores que o exame anterior. A PSG 6 foi realizada após um ano e os valores continuaram estáveis. Apesar dos resultados desse trabalho, o Pergolide não deveria ser prescrito rotineiramente para tratamento do BS por ter sido recentemente associado a valvulopatias cardíacas.

CAHLIN, HEDNER e DAHLSTROM, 2017 avaliaram o efeito do Pramipexol, agonista dopaminérgico no BS, por meio de exames de PSG e eletromiografia dos músculos mastigatórios antes e após o tratamento com o fármaco (0,09 mg dias 1-4, 0,18 mg dias 5-7, 0,36 mg dias 8-14 e 0,54 mg dias

15-21). Verificou-se maior frequência de despertares e redução do sono REM. O número de episódios de bruxismo fásicos, tônicos e mistos por hora não alteraram no grupo tratado com Pramipexol. Os autores concluíram que a administração desse agonista de DA não reduziu a intensidade e severidade do BS em pacientes com a desordem estabelecida.

A Buspirona é um agonista do receptor 5-HT1A que aumenta a atividade dos neurônios dopaminérgicos na área ventral tegmentar, influenciando na maior liberação de DA no córtex pré-frontal. Estes efeitos amenizam ou mesmo melhoram os efeitos extrapiramidais, tais como a acatisia e a discinesia tardia, podendo ser uma explicação adicional para os efeitos relacionados ao bruxismo. (FALISI et al., 2014; RAJAN & SUN, 2017).

6.3 Drogas Antagonistas da Dopamina:

Os Antagonistas da Dopamina são medicamentos que reduzem a atividade das vias dopaminérgicas bloqueando os receptores da DA. Clinicamente, os antagonistas de DA mais relevantes são os fármacos antipsicóticos utilizados no tratamento de um grande grupo de transtornos psiquiátricos, incluindo esquizofrenia, depressão, ansiedade e demência. Eles são divididos em dois tipos de acordo com sua atividade antagonista. Os antipsicóticos típicos que agem pelo antagonismo aos receptores D2 e os antipsicóticos atípicos ou antipsicóticos de segunda geração que, além de bloquearem os receptores D2, podem agir em outros alvos, particularmente na Serotonina (5-HT). Um exemplo seria a Clozapina, que é indicada para o tratamento da esquizofrenia, transtorno esquizoafetivo e para o tratamento de distúrbios do pensamento, emocionais e comportamentais da doença de Parkinson em adultos. (WINOCUR *et al*., 2003)

As drogas antagonistas de DA, assim como as agonistas, podem induzir ou suprimir o bruxismo como consequência de seus efeitos colaterais nas vias DA e/ou 5-HT. Quando as drogas antipsicóticas bloqueiam a via nigroestriatal, que transmite a DA da substância negra até o estriato, ocorre perda do controle motor, podendo refletir no surgimento do bruxismo. Estes efeitos secundários

que incluem tremores, contrações musculares anormais e distúrbios de movimentos involuntários podem ser decorrentes da sua atuação no sistema extrapiramidal que controla a ação motora (FALISI *et al.,* 2014).

6.4 Fármacos Antidepressivos:

I) Antidepressivos Tricíclicos:

Os antidepressivos tricíclicos já foram propostos para o tratamento do bruxismo destrutivo que ocorre no sono REM (*rapid eye movement*).

MOHAMED *et al*., 1997 avaliaram o efeito de 25 mg/noite de Amitriptilina durante 1 semana, em 10 pacientes portadores de Bruxismo do Sono. Os resultados mostraram que em 6 casos ocorreu diminuição dos sintomas de bruxismo. Porém, 4 pacientes apresentaram aumento nos sintomas, comprovado pelas alterações na atividade eletromiográfica dos músculos masseteres.

RAIGRODSKI *et al.*,2001 examinaram, em estudo duplo-cego randomizado, os efeitos da Amitriptilina na intensidade de dor e percepção de *stress* em dez pacientes do sexo feminino portadoras de bruxismo. Foram administradas 25 mg de Amitriptilina durante 4 semanas. Não se verificou diminuição na intensidade da dor associada ao bruxismo. Em outro estudo, no mesmo ano, os mesmos autores pesquisaram os efeitos da amitriptilina na atividade noturna do músculo masseter por meio de EMG em 10 pacientes. Os resultados não mostraram diminuição significativa na atividade eletromiográfica, além de não ter aumentado a duração do sono.

II) Inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS).

A Serotonina (5-HT) é o neurotransmissor regulador de ampla variedade de funções, incluindo sono, temperatura e humor. Os ISRS são fármacos que impedem a recaptação de 5-HT pelo neurônio pré-sináptico. Estas drogas são comumente prescritas para tratar transtornos afetivos e de humor, como

depressão, ansiedade e transtorno obsessivo-compulsivo. Nos últimos anos, inúmeros estudos relataram casos de bruxismo noturno secundário após a administração de ISRS. (FALISI *et al*., 2014)

A atividade mastigatória motora é controlada por neurônios dopaminérgicos do trato mesocortical. Para os casos de BS induzidos pelo uso de ISRS, uma explicação seria que o aumento nas concentrações de serotonina, poderia levar a um déficit dopaminérgico, com consequentes contrações musculares repetitivas. (JAFFE & BOSTWICK 2000; MACIEL, 2010; ZANDIFAR, MOHAMMADI e BADRFAM, 2018).

SABUNCUOGLU, EKINCI e BERKEM, 2009 apresentaram relato de caso de paciente adolescente que desenvolveu BS e sintomas de dor articular após início de tratamento com Fluoxetina 20 mg/dia. O exame de polissonografia detectou episódios de Bruxismo nos estágios N-REM. Como a Fluoxetina estava funcionando bem no tratamento da depressão, optou-se pela prescrição de Buspirona 10 mg ao se deitar. Os sintomas do BS desapareceram por seis meses. A paciente suspendeu o uso da Buspirona e o BS recidivou. Após a reintrodução do fármaco no tratamento, novamente o BS cessou.

MILANGLICU, 2012 descreveu o caso de paciente com depressão, que iniciou o tratamento com Paroxetina 20 mg/dia e desenvolveu BS. A paciente começou a se queixar de dores articulares e cansaço ao despertar. Apesar do tratamento com Paroxetina ter sido interrompido, os sintomas do bruxismo não desapareceram. Iniciou-se o tratamento com Buspirona 5 mg/noite, que foi aumentada para 10 mg/noite. Após duas semanas de tratamento os sintomas do BS desapareceram.

ISKANDAR *et al*., 2012 relatou caso de bruxismo noturno induzido pela Fluoxetina que desapareceu espontaneamente sem o uso do Buspirona. Os autores sugeriram que em casos de bruxismo noturno induzido pelo ISRS, antes do regime medicamentoso ser alterado, deveria ser solicitada a avaliação de um cirurgião-dentista para não comprometer a resposta do progresso do paciente à terapia do antidepressivo.

Em 2012, OULIS *et al*., apresentaram estudo com pacientes que possuíam BV consequente de tratamento de longo prazo com diferentes ISRS, e que foram tratados com sucesso para o bruxismo utilizando o "Aripiprazol", um antipsicótico que difere de outros, uma vez que atua como agonista parcial dos receptores D2 e 5-HT. Os autores concluíram que o efeito benéfico sobre o bruxismo poderia ser atribuído principalmente à sua ação antagonista parcial em receptores 5-HT1A, já que este antipsicótico seria eficaz somente no bruxismo SSRI-induzido.

Segundo RAJA & RAJA, 2014, vários estudos têm demonstrado bruxismo tanto em vigília, associado ao uso de bloqueadores dopaminérgicos, quanto do sono, associado a ISRS e antidepressivos duais. Os autores relataram dois casos de pacientes, ambos com transtorno bipolar, que desenvolveram BS após início de tratamento com Escitalopran. Os sinais e sintomas de bruxismo somente cessaram após a remoção da medicação.

ZANDIFAR, MOHAMMADI e BADRFAM, 2018 reportaram 5 casos de pacientes que faziam uso de ISRS e que desenvolveram bruxismo. Os autores associaram 25-50 mg de Quetiapina e verificaram melhora no BS. Os receptores agonistas 5-HT1 e 5-HT3 facilitam a circulação da dopamina, enquanto os receptores 5-HT2 inibem o seu fluxo. O efeito benéfico de baixas doses de Quetiapina no tratamento do bruxismo pode estar relacionado ao seu efeito antagonista nos receptores 5-HT2, aumentando o fluxo de dopamina.

AKBAS & BILGIÇ, 2018 apresentaram relato de caso de criança de 6 anos de idade diagnosticada com transtorno de ansiedade. O tratamento inicial prescrito foi Fluoxetina 10 mg/dia. A criança começou a ranger os dentes intensamente durante o sono. Foi prescrito Buspirona 5 mg/noite. Após o primeiro dia de uso, o BS melhorou consideravelmente. A dose de Fluoxetina teve que ser aumentada até 30 mg para resolução dos sintomas de ansiedade, porém os episódios de BS não exacerbaram.

III) Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina (ISRSN)

São drogas antidepressivas que também têm mostrado capacidade de induzir o Bruxismo, pois inibem tanto a recaptação de serotonina quanto a de noradrenalina. No caso da Venlafaxina, a inibição da recaptação da noradrenalina aconteceria somente em doses maiores que 150 mg/dia. Assim, em dose menores, a Venlafaxina funcionaria mais como um ISRS, já que é 30 vezes mais efetiva na inibição da recaptação da serotonina do que da noradrenalina. A Duloxetina é 10 vezes mais efetiva na recaptação de serotonina que de noradrenalina. Tais diferenças na potência e seletividade dos diferentes ISRSN poderiam contribuir para os efeitos variados no bruxismo. Entretanto, ainda não se sabe se o bruxismo em pacientes que fazem uso de ISRSN seria decorrente somente da concentração da serotonina, ou se a noradrenalina também contribuiria para indução do bruxismo. (FALISI *et al.,* 2014)

RANJAN *et al*., 2006 relataram dois casos clínicos de bruxismo induzido por altas doses de Escitalopran e Venlafaxina que foram tratados somente pelo ajuste de doses dos fármacos. No primeiro caso, paciente com desordem de ansiedade generalizada foi inicialmente tratada com 10 mg/dia de Escitalopran, dose que foi aumentada para 40 mg/dia após 2 semanas. No retorno de 1 mês, o paciente relatou que estava rangendo os dentes durante o sono. A dose do medicamento foi reduzida até 25 mg/dia, quando o bruxismo desapareceu. Não houve prejuízo ao estado físico e mental do paciente após a redução da dose. O segundo caso foi de paciente tratada com 225 mg/dia de Venlafaxina. Após 3 semanas, os parentes relataram que ela estava rangendo os dentes durante a noite. A paciente relatou que sentia dores articulares ao acordar. A dose de Venlafaxina foi reduzida para 187,50 mg/dia. Após 3 dias os episódios de bruxismo cessaram e a diminuição da dose não comprometeu o tratamento do transtorno depressivo. Segundo os autores, o equilíbrio entre serotonina e dopamina poderia ser conseguido com a diminuição das dosagens da droga, sem a necessidade de prescrição de outros fármacos para tratamento do bruxismo, como por exemplo a Buspirona.

KULOGLU, EKINCI e CAYKULY, 2010 apresentaram relato de caso de paciente do sexo feminino, 31 anos, diagnosticada com Desordem Depressiva Maior, em uso de Venlafaxina 150 mg/dia. Após uma semana de tratamento, ela relatou severo bruxismo noturno, além de queixas de dores nas regiões dos músculos masseteres, dores de cabeça e nos dentes. Primeiramente, foi prescrito Clonazepam 2 mg/dia. Após 3 meses de tratamento não ocorreu melhora na sintomatologia do bruxismo e dores associadas. A dose de Clonazepam foi gradativamente reduzida, e iniciou-se o tratamento com Buspirona 20 mg/dia. A paciente relatou completa remissão das dores de cabeça e do bruxismo após dez dias de terapia com a Buspirona.

CHANG, WU e SU, 2011 descreveram caso de paciente com transtorno depressivo recidivante que foi tratado com Venlafaxina 150 mg/dia. Ela apresentou remissão parcial dos sintomas depressivos, mas desenvolveu bruxismo e piorou o quadro de ansiedade. A medicação foi substituída por Duloxetina 30mg/dia. O Bruxismo melhorou gradativamente e desapareceu após 3 semanas.

SAHIN e MALAS, 2015 relataram caso de paciente com fibromialgia, que desenvolveu BS após início da terapêutica com 60 mg/dia de Duloxetina. Mesmo com a diminuição da dose para 30 mg/dia os sintomas não desapareceram. Iniciou-se uma terapia com 10 mg/dia de Amitriptilina associados a 60 mg/dia de Duloxetina. A dose de Amitriptilina foi aumentada para 25mg/dia. Após dois meses, o BS estava resolvido e as queixas de fibromialgia sob controle. Os antidepressivos tricíclicos têm efeito supressivo na fase REM do sono, podendo por isso ser eficazes na diminuição do BS que aparece nessa fase do sono.

UCA *et al.*, 2015 analisaram 506 pacientes que faziam uso de antidepressivos, comparados com um grupo controle de 301 pacientes, que não fizeram uso de antidepressivos ou qualquer outra droga nos últimos 3 meses. Foram incluídos apenas pacientes em uso de ISRS (Fluoxetina, Paroxetina, Citalopran, Escitalopram e Sertralina), ISRSN (Venlafaxina e Duloxetina) e Mirtazapina (serotoninérgico e noradrenérgico). O início e o diagnóstico de bruxismo e sua associação com antidepressivos foi baseado em relatos pessoais. Os autores verificaram que todos os antidepressivos examinados poderiam

induzir o bruxismo, com maiores incidências relacionadas a Paroxetina, Venlafaxina, Duloxetina e Mirtazapina. Segundo os autores, o bruxismo induzido por antidepressivos seria maior durante o primeiro mês de uso da medicação. Os resultados também sugeriram que seria raro o desenvolvimento de bruxismo após 4 meses de tratamento com os antidepressivos analisados.

MELO *et al.*, 2018 em revisão sistemática, analisaram a associação entre medicações psicotrópicas e a presença de BS. Os resultados mostraram que antidepressivos como a Duloxetina, Paroxetina e Venlafaxina aumentaram as chances de presença de BS. Não foram encontradas evidências da associação entre Benzodiazepínicos, Carbamazepina, Citalopran, Escitalopran, Fluoxetina, Mirtazapina, Sertralina e Valproato com BS. Os autores ressaltaram que é controverso o papel dos psicotrópicos na etiologia do BS, e as evidências ainda dependem do relato de casos, exigindo cautela na interpretação dos dados.

6.5 Estabilizadores de Membrana:

A Gabapentina é um anticonvulsivante que atua bloqueando os canais de cálcio e potencializando as respostas do ácido gama-aminobutírico (GABA) no cérebro. O GABA, como inibidor da neurotransmissão, está envolvido no controle da vigília, sono e atividade motora. O Diazepam e Clonazepam, seus equiparáveis farmacológicos produziriam redução do BS, contudo com efeitos secundários como sonolência, mal-estar e possibilidade de habituação terapêutica (FONSECA *et al*. 2010).

A ação da Gabapentina no bruxismo não é clara, mas o aumento dos estágios profundos do sono, diminuição dos microdespertares, efeito antiespasmódico e inibição de liberação de glutamato diminuindo as contrações musculares poderiam ser responsáveis pelo efeito terapêutico. A Gabapentina é também um tratamento aprovado para a síndrome das pernas inquietas, desordem neuromotora caracterizada por desconforto e desejo de mover as pernas, principalmente durante o repouso. (MADANI et al., 2012; SOYATA & OFLUS, 2015)

MADANI *et al*., 2012 realizaram pesquisa comparando dois grupos de portadores de BS, sendo que um grupo foi tratado com placa oclusal e o outro com Gabapentina 300 mg/noite. Foram realizadas PSG no início e após o período de tratamento. O grupo tratado com Gapapentina mostrou aumento significativo no tempo total de sono, no estágio N3 (ondas lentas) e eficiência do sono. Foram observadas reduções estatisticamente significativas no número de episódios de bruxismo por hora e por noite, nos dois grupos. O estágio latente de NREM e estágio 2 do sono NREM foram maiores no grupo que usou placa. Os pacientes portadores de bruxismo do sono deste estudo apresentaram uma diminuição na quantidade de ondas lentas no sono. Segundo esses autores a Gabapentina atua bloqueando os canais de cálcio, promovendo uma regulação das oscilações dos potenciais de membrana nos gânglios da base, aumentando assim a quantidade de ondas lentas no sono, e amenizando o bruxismo.

FENG *et al*., 2014, relataram caso de paciente com doença de Behçet e transtorno de *stress* pós-traumático, que apresentava sintomas relacionados ao bruxismo do sono e ronco. O paciente foi submetido ao tratamento com 20 mg de Paroxetina e 2 mg de Clonazepam. Após 16 semanas de tratamento, a maioria dos sintomas do stress pós-traumático melhoraram, mas sua esposa relatou que ele continuava rangendo os dentes. Foi prescrito 300 mg /noite de Gabapentina como terapia adjuvante para o BS. Após uma semana, o paciente já relatou melhora significativa no BS.

SOYATA & OFLAZ, 2015, relataram caso de paciente de 43 anos com queixa de bruxismo em uso de Fluoxetina 20mg/dia há quatro meses. Ela relatou melhora considerável no transtorno depressivo. Entretanto, apresentava dor articular, dor de cabeça na região temporal e síndrome das pernas inquietas. Primeiramente, foi prescrito Buspirona 10 mg, duas vezes ao dia. Não ocorreu melhora no BS e na Síndrome das Pernas Inquietas, após duas semanas de uso. Como a paciente já havia apresentado sintomas da Síndrome das Pernas Inquietas associado ao uso de Escitalopran e Citalopran há quatro anos, que foi resolvida com sucesso com Gabapentina 300mg, novamente se utilizou dessa terapêutica na tentativa de solucionar as duas desordens motoras. Após 15 dias de uso da Gabapentina os sintomas do BS e das pernas inquietas desapareceram.

6.6 Benzodiazepínicos:

Os benzodiazepínicos potencializam o efeito do GABA no receptor $GABA_A$, o que resulta em propriedades sedativas, hipnóticas (indutoras de sono), ansiolíticas, anticonvulsivantes e de relaxamento muscular (FONSECA *et al*. 2010).

HUYNH *et al*., 2006 apresentaram relatório no qual compararam diversos tratamentos do BS avaliados em vários estudos experimentais, com o objetivo de guiar a seleção de tratamento a partir de grande amostragem. Após revisão de literatura, foram incluídos estudos controle randomizados de sete tratamentos farmacológicos e três dispositivos intra-orais. O número de necessidade de tratamento (*number needed treat*- NNT) foi calculado a partir de dados não tratados do laboratório do sono do Hospital *Sacré-Coeur*, em Montreal ou de artigos publicados com dados suficientes disponíveis. Os tratamentos que apresentaram maior NNT foram os aparelhos de avanço mandibular e a Clonidina. Porém, deve-se considerar que ambos são associados a efeitos colaterais: desconforto dos aparelhos de avanço e supressão do sono REM.

SALETU *et al*., 2010 investigaram a sintomatologia, sono subjetivo e objetivo e qualidade dos microdespertares de indivíduos bruxômanos de meia-idade comparados com grupo controle, e os efeitos agudos do Clonazepam 1 mg comparados com placebo, por meio de PLS e psicometria. Os bruxômanos que não estavam sob tratamento com fármacos passaram três noites no laboratório do sono. O grupo controle passou duas noites. Clinicamente os portadores de BS apresentaram manutenção do sono prejudicada, aumento nos movimentos periódicos das pernas e despertares. Na análise psicométrica foi verificada baixa qualidade do sono subjetivo, com sonolência ao despertar e no decorrer do dia. Em comparação com o grupo placebo, o Clonazepam diminuiu significativamente os índices de BS em todos os pacientes. Além disso, a eficiência do sono, manutenção, latência, despertares, insônia, movimento periódico das pernas, sono subjetivo e disposição ao acordar melhoraram.

SAKAI *et al*., 2016 realizaram estudo duplo-cego, no qual foram realizadas PLS em 19 indivíduos, sendo 9 homens e 10 mulheres, durante 5 noites. As PLS realizadas nas primeiras duas noites foram destinadas ao estabelecimento do diagnóstico do BS. Nas três noites subsequentes, foram administrados aleatoriamente Clonazepam 1,0 mg, Clonidina 0,15 mg e agente placebo, 30 minutos antes de se deitarem. Nas PLS foram avaliados o sono, a atividade muscular mastigatória rítmica no sono (AMMR) e as variações da atividade cardíaca, comparando as três condições. A Clonidina diminuiu os episódios de AMMR (30%) e reduziu significativamente a fase REM em comparação com placebo e Clonazepam. Em adultos jovens com bruxismo primário, a Clonidina foi mais efetiva na supressão do BS que o Clonazepam. Isso poderia estar associado aos efeitos da Clonidina nos episódios de AMMR pela supressão da atividade do sistema nervoso autônomo.

6.7 Drogas Psicoestimulantes

Classe de drogas psicoativas que aumentam temporariamente a noradrenalina e/ou dopamina resultando em aumento da atividade cerebral. Dentre eles incluem a anfetamina (ou metanfetamina), 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDM) ou ecstasy e cocaína. O metilfenidato, psicoestimulante usado no tratamento de distúrbios psiquiátricos, age de forma semelhante na neurotransmissão dopaminérgica, e foi relacionado ao bruxismo do sono em criança afetada pelo transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (FALISI et al., 2014).

Embora a prevalência de bruxismo entre usuários de drogas psicoestimulantes tenha sido atribuída à hiperatividade induzida por drogas na via dopaminérgica mesocortical, é válido mencionar que essas drogas podem atuar em outros neurotransmissores, como 5-HT e noradrenalina. Por exemplo, o inibidor seletivo da recaptação de noradrenalina “Atomoxetina” demonstrou exacerbar o bruxismo em paciente afetado por transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. (FALISI et al., 2014).

Sendo assim, esses achados sugerem que a relação entre drogas dopaminérgicas e bruxismo podem ser complexas por causa de vários circuitos relacionados com a Dopamina que, se alterados em uma ou outra direção, podem provocar ou suprimir o bruxismo (FALISI et al., 2014).

(FONSECA, J.et al.,2018)

7- Toxina Botulínica

A Toxina botulínica é uma proteína catalisadora resultante da fermentação da bactéria anaeróbica Clostridium botulinum. No laboratório, ela é feita por meio da associação a proteínas não tóxicas que a protegem e estabilizam, e são agrupadas em sete sorotipos imunologicamente distintos. As neurotoxinas botulínicas são constituídas por três domínios e exprimem alta afinidade por sinapses colinérgicas. Entre esses domínios, dois são atribuídos à ligação e à translocação da toxina para o citosol da membrana pré-sináptica (FONSECA, J.et al.,2018).

Já o terceiro domínio, constituído por metaloproteases, efetua o bloqueio dos canais de cálcio e a clivagem de proteínas SNARE (Souble NSF Attachament Protein Receptors), o que resulta na inibição da liberação do neurotransmissor acetilcolina (ACh) na placa motora. Entretanto, este mecanismo não compromete a condução neural de sinais elétricos, nem a síntese e o armazenamento de ACh. Por conseguinte, o resultado dessa inibição consiste na diminuição da hiperatividade muscular com consequente analgesia da musculatura mastigatória, além de inibir a exocitose de neurotransmissores (como a substância P) e de neuropeptídios como o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina – CGRP (FONSECA, J.et al.,2018).

A toxina botulínica não atua na origem do bruxismo e sim no final da sua manifestação, característica da hiperatividade muscular. Não havendo indícios na redução do número de episódios (FONSECA, J.et al.,2018).

8- Discussão:

O interesse clínico na diminuição dos índices de BS é elevado, porém as pesquisas de novas intervenções farmacológicas ainda permanecem inconclusivas.

Vários trabalhos revisados associaram o uso de ISRS com manifestações de BS, porém o papel da serotonina na sua patofisiologia ainda não está totalmente esclarecido. Tais achados poderiam estar relacionados ao aumento nas concentrações de serotonina, que levaria a um déficit dopaminérgico, com consequentes contrações musculares repetitivas. SABUNCUOGLU, EKINCI e BERKEM, 2009; MACIEL, 2010; ZANDIFAR, MOHAMMADI e BADRFAM, 2018; ISKANDAR *et al*., 2012; AKBAS & BILGIÇ, 2018, avaliaram o BS induzido pelo uso de Fluoxetina e com exceção do ISKANDAR *et al*., 2012, que obteve em seu trabalho a remissão do BS espontaneamente, foi concluído que a adição da Buspirona teve papel fundamental no tratamento do BS. MILANLIOGLU,2012 também conseguiu resultados positivos utilizando a Buspirona em tratamento do BS induzido pela Paroxetina. Outros estudos de ZANDIFAR, MOHAMMADI e BADRFAM, 2018 e OULIS *et al*., 2012 trataram o BS induzido por ISRS com Quetiapina e Aripiprazole, respectivamente. RAJA & RAJA, 2014 avaliaram o BS induzido pelo Escitalopram, que apresentou melhora após a remoção do fármaco.

Os antidepressivos tricíclicos, apesar da sua ação na modulação do sono, têm papel empírico no BS, pois existem poucos trabalhos atuais que estabeleçam essa relação. MOHAMED *et al*., 1997 avaliaram o efeito de 25mg/noite de Amitriptilina durante 1 semana, em 10 pacientes portadores de BS, e verificou diminuição dos sintomas de bruxismo em 6 pacientes. Os outros 4 apresentaram piora dos sintomas. SAHIN e MALAS, 2015 apresentaram caso de bruxismo desencadeado após início de tratamento com Duloxetina, que foi resolvido com a administração de Amitriptilina 25 mg.

Os ISRSN também têm mostrado a capacidade de induzir o BS. RANJAN *et al*., 2006; KULOGLU, EKINCI e CAYKOYLU,2010; CHANG, WU e SU, 2011 relataram em seus estudos que a Venlafaxina induziu o bruxismo. SAHIN e MALAS, 2015; MELO *et al.*, 2018 observaram o BS envolvendo a Duloxetina. No caso da Venlafaxina, a inibição da recaptação da noradrenalina aconteceria

somente em doses maiores que 150 mg/dia. Em doses mais baixas a Venlafaxina funcionaria mais como um ISRS, já que é 30 vezes mais efetiva na inibição da recaptação da serotonina do que da noradrenalina. A Duloxetina é 10 vezes mais efetiva na recaptação de serotonina que de noradrenalina. Tais diferenças na potência e seletividade dos diferentes ISRSN poderiam contribuir para os efeitos variados no bruxismo.

Agentes ansiolíticos como a Buspirona e o Clonazepam têm sido usados no tratamento do BS. AKBAS & BILGIÇ, MILANLIOGLU, 2012 apresentaram casos de pacientes que desenvolveram BS após uso de ISRS e que tiveram remissão dos sintomas após o início do tratamento com Buspirona. Esse alívio proporcionado pela Buspirona aconteceria em função da sua ação agonista total dos receptores 5-HT 1A pré-sinapse, e agonista/antagonista pós-sinapse, ambos responsáveis pelo aumento dos níveis de DA e diminuição dos níveis de Serotonina. Esse aumento de DA ajudaria na regulação de movimentos, possivelmente diminuindo os efeitos do BS. Já ISKANDAR *et al*., 2012 relataram casos de pacientes em uso de antidepressivos e que desenvolveram BS, nos quais se conseguiu remissão dos sintomas relacionados ao bruxismo apenas com ajuste de doses, questionando a necessidade de tratamento com outros fármacos.

SALETU *et al*., 2010 e SAKAI *et al*., 2016 investigaram o efeito dos benzodiazepínicos em pacientes com BS. Eles utilizaram o Clonazepam em suas pesquisas e ambos verificaram redução no BS. Entretanto, no estudo de Sakai *et al*., 2016, que comparou os resultados do Clonazepam 1,0 mg com a Clonidina 0,15 mg, esta foi mais eficiente no controle do BS. Esses resultados sustentam a hipótese do papel da atividade simpática no BS como postulado por LOBBEZOO e NEEIJE, 2001. Nos estudos de HUYNH *et al*., 2006, a Clonidina, agonista adrenérgico prescrito para tratamento de hipertensão arterial, reduziu os índices de BS. Entretanto, os efeitos adversos da Clonidina, como hipotensão arterial matinal e supressão do sono REM, apontam para a necessidade de mais pesquisas para seu uso seguro no tratamento do BS.

O uso de agonistas da DA no tratamento do BS seria baseado na hipótese de que o aumento dos níveis de DA regularia o equilíbrio entre os caminhos

diretos e indiretos do gânglio basal, reduzindo os movimentos do bruxismo. Essa hipótese foi testada em muitos estudos. VAN DER ZAAG *et al*., 2007 usou o Pergolide, agonista dos receptores D1/D2 para tratamento do BS e o paciente apresentou completa remissão dos sintomas. Em contrapartida, CAHLIN, HEDNER e DAHLSTROM, 2015 avaliaram o efeito do Pramipexol no BS por meio de exames de PSG e eletromiografia dos músculos e concluíram que a sua administração não reduziu a intensidade e severidade do BS.

Os estudos de MADANI *et al*., 2012; FENG *et al*., 2014; SOYATA & OFLAZ, 2015 avaliaram a ação da Gabapentina no BS e chegaram à conclusão de que ela atua de forma benéfica, podendo reduzir o bruxismo. Nos estudos de SOYATA & OFLAZ, 2015 e FENG *et al*., 2014 os resultados foram obtidos introduzindo a Gabapentina em pacientes que tiverem bruxismo secundário a antidepressivos inibidores de recaptação de serotonina. MADANI *et al*., 2012 avaliou a atuação da Gabapentina e placas oclusais em pacientes bruxômeros e observaram por meio de polissonografias que houve redução dos episódios de bruxismo, assim como aumento das ondas lentas, resultando em uma melhora na qualidade de sono.

Estudos envolvendo antipsicóticos realizados por OULIS *et al.*,2012; CAHLIN, HEDNER e DAHLSTROM, 2016. FALISI *et al*., 2014 avaliaram um antipsicótico utilizado no tratamento de déficit de atenção e observaram que houve indução de BS. OULIS *et al.,* 2012; CAHLIN, HEDNER e DAHLSTROM, 2016, avaliaram outros antipsicóticos que atuam como antagonista parcial e agonista de DA e concluíram que os antagonistas dopaminérgicos reduziram a parafunção induzida por ISRS. Já os agonistas não mostraram efeitos sobre o BS.

9- CONCLUSÃO

Ainda não existem dados baseados em evidências que correlacionem os efeitos das diversas classes de fármacos ao bruxismo. Apesar de certas substâncias relacionadas aos sistemas serotoninérgicos, dopaminérgicos e

adrenérgicos suprimirem ou exacerbarem o bruxismo em humanos e animais, a literatura ainda é controversa e baseada em sua grande maioria em relatos de casos. São necessárias mais pesquisas baseadas em evidências sobre esse assunto. Nesse contexto, é de extrema importância realizar o diagnóstico diferencial entre bruxismo primário e secundário para determinar a terapêutica adequada.

10- APLICABILIDADE CLÍNICA

O bruxismo pode ser secundário a fármacos, o dentista que se propõe a tratá-lo deve estar apto a investigar essa possível correlação. A literatura descreve as seguintes drogas como prováveis precursoras do bruxismo: Clozapina; Fluoxetina; Paroxetina; Escitalopram; Duloxetina; Venlafaxina; Mirtazapina e Metilfenidato. Caso o paciente esteja fazendo uso, encaminhar ao médico prescritor para avaliar a possível troca de medicação. Não sendo possível a troca, adotar medidas protetoras das estruturas craniofaciais e manejo das condições dolorosas.

Em contrapartida, a literatura apresenta os fármacos: Buspirona; Gabapentina; Clonidina; Clonazepam; Amitriptilina; Aripiprazole e Quetiapina como possíveis aliados, que se adicionados em casos de bruxismo secundário a fármacos, podem contribuir para o seu tratamento. Nos casos em que os fármacos indutores do Bruxismo, forem prescritos por outros profissionais, se faz necessário diálogo e acompanhamento multidisciplinar para adição de nova medicação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHBAS, B.; BILGIÇ, A. Fluoxetine-Induced Sleep Bruxism Rapidly Treated With Once-Nighty Dosing of Buspirone in a 6-Yaer-Old Girl. **Clinical Neuropharmacology**, v.41, n.5, sep/oct. 2018.

CAHLIN, B.J.; HEDNER, J.; DAHLSTRÖM, L. A randomised, open-label, crossover study of the dopamine agonist, pramipexole, in patients with sleep bruxism. **European Sleep Research Society**, v.26, p.64-72, 2017.

CARRA, MC.; HUYNH, N.; LAVIGNE, GI. Sleep bruxism a comprehensive overview for the dental clenician intersted in sleep medicine**. Dent clin nort am**, v.56, p.387-413, 2012.

CHANG J. P.; WU, C.; SU, K. A case of venlafaxine-induced bruxism alleviated by duloxetine substitution. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, v.35, p.307, 2011.

FALISI, G.; RASTELLI, C.; PANTI, F. et al. Psychotropic drugs and bruxism. **Expert Opinion on Drug Safety**, v.13, n.10, p.1319-1326. 2014.

FENG, H.; KUO, S.; CHEN, C. et al. Nocturnal Bruxism in a Patient With Behçet Disease and Posttraumatic Stress Disorder Successfully Treated With Gabapentin. **Clinical Neuropharmacology**, v.37, n.6, nov/dec. 2014.

FONSECA, J.; ALMEIDA, A.M.; DIAS, R. **Bruxismo: do Diagnóstico à Reabilitação**. 1.ed. Queluz: Sociedade Portuguesa de Disfunção Temporomandibular e Dor Orofacial, 2018. 48 p.

HUYNH, N. T.; ROMPRÉ, P.H.; MONTPLAISIR, J.Y. Comparison of Various Treatments for Sleep Bruxism Using Determinants of Number Needed to Treat and Effect Size. **International Journal Prosthodont**, v.19, n.5, p.435-441, 2006.

ISKANDAR, J.W.; WOOD, B.; ALI, R. et al. Successful monitoring of fluoxetine-induced nocturnal bruxism: a case report. **J Clin Psychiatry**, v.73, p. 366, 2012.

JAFFEE, M.S.; BOSTWICK, J.M. Buspirone as na anidote to venlafaxine-induced bruxism. **Psychosomatics**, v. 41 p. 535-536, 2000.

KULOGLU, M.; EKINCI, O.; CAYKOYLU, A. Venlafaxine- associated nocturnal bruxism in a depressive patient successfully treated with buspirone. **Journal of Psychopharmacology**, v. 24 p.627, apr. 2010.

LAVIGNE, G.J.; KATO, T.; KOLTA, A. et al. Neurobiological mechanisms involved in sleep bruxism. **Crit Ver Oral Biol Med**, v.14, p.30-46, 2003.

LOBBEZOO, F.; AHIBERG, I.; GLAVOS, AG.; KATO et al. Bruxism defined and graded: an international consensus. **I oral rehabel**, v.40 n.1, p.2-4, 2013.

LOBBEZOO, F.; SOUCY, J.P.HARTMAN, N.G. et al. Effects of the D2 receptor agonist bromocreptine on sleep bruxism: reporto f two single-patient clinical trials. **J Dent Res**, v.76, p.1610-1614, 1997.

MACIEL, R.N. Bruxismo- SP. **Artes médicas**, p.690, 2010.

MANDANI, A. S.; ABDOLLAHIAN, E.; KHIAVI, H.A. et al. The efficacy of Gabapentin versus Stabilization Splint in Management of Sleep Bruxism. **Journal of Prosthodontics**, v.00, p.1-6, may. 2012.

MANFREDINI, D.; LOBBEZOO, F. Role of psychosocial factores in the etiology of bruxism**. I orofacial pain**, v.23, n.2, p.153-166, 2009.

MAYER, P.; HEINZER, R.; LAVIGNE, G. Sleep bruxism in respiratory medicine practice. **Chest**, v.149, n.1, p.262-271, 2016.

MELO, G.; DUTRA, K.L.; RODRIGUES, R. et al. Association between psychotropic medications and presence of sleep bruxism: A systematic review. **J Oral Rehabil**, v. 45 p. 545-544, apr. 2018.

MILANLIOGLU, A. Paroxetine-induced severe sleep bruxism successfully treated with buspirone. **Clinics**, v.67 n.2, p. 191-192, 2012.

MOHAMED, S.E.; CHRISTENSEN, L.V; PENCHAS, J. A randomized Double-blind Clinical Trial of the effect of Amitriptyline on Nocturnal Masseteric Motor Activity (Sleep Bruxism).**The jornal of craniomandibular pratice**, v.15, n.4, p.326-332, nov. 1997.

OULIS, P.; DIMITRAKOPOULOS, S.; KONSTANTAKOPOULOS, G. et al Low-dose aripiprazole in the treatment of SSRI-induced bruxism. **J Neuropsychiatry Clin Neurosci**, v. 24 p.39, 2012.

RAIGRODSKI, A.J.; CHRISTENSEN, L.V.; MAHAMED, S.E. et al. The effect of four-week administration of amitriptyline on sleep bruxism. A double-blind crossover clinical study. **Cranio**, v.19, n.1, p.21-25, jan. 2001.

RAJA, M.; RAJA, S. Two cases of sleep Bruxism Associated With Escitalopram Treatment. **Journal of clinical psychopharmacology**, v. 34, n.3 p.403-405, jun. 2014.

RAJAN, R.; SUN,Y. Reevaluating Antidepressant Selection in Patients With Bruxism and Temporomandibular Joint Disorder. **Journal of Psychiatric Pratice**, v. 23, n.3, maio 2017.

RANJAN, S. et al. Antidepressant-induced bruxism: need for buspirone? **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v.9, n.4, p.485-487, aug. 2006.

SABUNCUOGLU, O.; EKINCI, O.; BERKEM, M. Fluoxetine-induced sleep bruxism in na adolescente treated with buspirone: a case report. **Spec Care Dentist**, v. 29, n.5, p.215-219, 2009.

SAHIN, O.; MALAS, FÜ. Duloxetine-induced sleep bruxism in fibromyalgia successfully treated with amitriptyline. **Acta reumatol port,** v.40 p.391-392, 2015.

SAKAI, T.; KATO, T.; YOSHIZAWA, S. et al. Effect of clonazepam and clonidine on primary sleep bruxism: a double-blind, crossover, placebo-controlled trial. **European Sleep Research Society**, may. 2016.

SALETU, A.; PARAPATICS, S.; ANDERER, P. et al. Controlled clinical, polysomnographic and psychometric studies on diferences between sleep bruxers and controls and acute effects of clonazepam as compared with placebo. **European archives of psychiatry and clinical neuroscience**, v. 260, n.2, p.163-174, 2010.

SOYATA, A. Z.; OFLAZ, S. Gabapentin Treatment in Bruxism Associated With Fluoxetine. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v.35, n.4, aug. 2015.

UCA, A. U. U.; UGUZ, F. et al. Antidepressant-Induced Sleep Bruxism: Prevalence, Incidence, and Related Factors. **Clin Neuropharm**, v.38, n.6, p.227-230 nov/dec. 2015.

VAN DER ZAAG, J.; LOBBEZOO, F. et al. Effects of pergolide on severe sleep bruxism in a patient experiencing oral implant failure. **Journal of oral rehabilitation,** v.34 p.317-322, 2007.

WINOCUR, E.; GAVISH, A.; VOIKOVITCH, M. et al. Drugs and Bruxism: A Critical Review. **Journal of Orofacial Pain**, v.17, p.99-111, 2003.

ZANDIFAR, A.; MOHAMMADI, M.; BADRFAM, R. Low-Dose Quetiapine in the Treatment of SSRI-Induced Bruxism and Mandibular Dystonia: Case Series. **Iran J Psychiatry**, v. 13, n.3, p. 227-229, jul. 2018.

.