

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

IMPACTO DOS MEDICAMENTOS PSICOTRÓPICOS, EM PARTICULAR DAS BENZODIAZEPINAS E DOS ANTIDEPRESSIVOS, NA SAÚDE ORAL: EFEITOS ADVERSOS E GESTÃO DOS RISCOS.

Trabalho submetido por
Camille Lallemand
para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

setembro de 2025

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

IMPACTO DOS MEDICAMENTOS PSICOTRÓPICOS, EM PARTICULAR DAS BENZODIAZEPINAS E DOS ANTIDEPRESSIVOS, NA SAÚDE ORAL: EFEITOS ADVERSOS E GESTÃO DOS RISCOS.

Trabalho submetido por
Camille Lallemand
para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutor José Manuel Feliz

setembro de 2025

Agradecimentos

Ao meu orientador, o Professor Doutor José Manuel Feliz, pela confiança depositada em mim desde o início deste projeto, pela sua orientação rigorosa, a sua disponibilidade e ajuda que foram fundamentais para a concretização deste trabalho.

Ao Instituto Universitário Egas Moniz, esta academia belíssima, pela inesquecível experiência vivida, pelos recursos e condições oferecidos, bem como pelo ambiente de rigor e proximidade que contribuíram decisivamente para a concretização do meu percurso académico e profissional.

À mes parents, sans qui je ne serais jamais arrivée là où j'en suis aujourd'hui, merci d'avoir rendu ces cinq années d'études possibles et de m'avoir permis d'aller jusqu'au bout. Maman, merci d'avoir toujours cru, et de continuer à croire en moi, d'être ma plus grande supportrice et l'oreille attentive dont j'ai besoin. Papa, merci de m'avoir toujours poussée à donner le meilleur de moi-même et de m'avoir encouragée à réussir. Je vous aime et je suis heureuse de vous rendre fiers.

À ma grand-mère, pour notre complicité. Merci Mamie d'avoir toujours essayé de me rassurer et de prendre soin de moi.

À mes amis. Les Bordelaises, Pauline, Esther, Jade et Claire, qui, même à distance, m'ont apporté leur soutien. Merci les filles d'être encore là, et je sais que vous le resterez longtemps.

À ceux qui sont devenus ma famille au Portugal : Cass, Clara, Juliette, Pep's, Clem, Juju Gout, Emma, Annaëlle et Édouard. Vous avez fait en sorte que ces cinq années soient les plus belles de ma vie. Merci d'avoir toujours été là pour moi, de m'avoir fait rire, découvrir des choses, sortir, discuter, mais aussi étudier et devenir une meilleure version de moi. Merci aussi à mes copains Thibault et Rémi pour tous ces moments qui m'ont fait du bien, en clinique ou ailleurs. Et enfin, merci à la Team BU, le meilleur soutien moral, sans qui cette thèse aurait mis beaucoup plus de temps à exister.

À Alfredo, mon colocataire pendant presque cinq ans. Tu as grandement contribué à rendre cette aventure si belle. Merci pour tous ces plats si bien cuisinés, ces révisions partagées, ces rires et ces conversations jusqu'à tard le soir. Tu as rendu l'appartement un peu plus vivant chaque jour, et ça me manque déjà.

À ma Gigi, ma partenaire, mon binôme aussi bien à la clinique que dans la vie. Je n'aurais pas rêvé meilleure personne avec qui vivre tout ça. Merci d'avoir su gérer mes doutes et d'avoir été ma confidente, merci d'avoir instauré un climat de « terreur » pour que je finisse cette thèse. Même ça, ça va me manquer. Le box 28,5 continue ses aventures à Paris et j'ai très hâte.

RESUMO

Os psicotrópicos atuam no sistema nervoso central, modificando processos bioquímicos do cérebro, com o objetivo de aliviar o sofrimento e reduzir as perturbações mentais.

Eles estão entre os medicamentos mais consumidos no mundo, de facto, em 2016 cerca de 275 milhões de pessoas entre 15 e 64 anos usaram drogas psicoativas. Entre esses medicamentos, os mais amplamente prescritos são benzodiazepinas, antidepressivos e sedativos, isso é explicado pelo fato de que as perturbações de ansiedade são a sexta causa de incapacidade em todo o mundo. De facto, comercializadas desde os anos 1960, as benzodiazepinas são consideradas a terapia de escolha no tratamento da ansiedade, da perturbação do sono e da epilepsia.

Os antidepressivos estão também entre os medicamentos psicotrópicos mais prescritos, principalmente para o tratamento da depressão. Podem também ser utilizados para tratar perturbações de ansiedade, dor crónica e as fases depressivas da doença bipolar.

Os medicamentos psicotrópicos possuem, no entanto, muitos efeitos adversos, especialmente a nível oral. Por causa das suas propriedades anticolinérgicas podem provocar uma secura oral também chamada xerostomia. A xerostomia pode ser definida como uma sensação subjetiva de boca seca que afeta negativamente a qualidade de vida dos pacientes que sofrem. No entanto, se esta for o resultado de uma redução significativa e objetiva do fluxo de saliva (hipossalivação), isto significa que podem ocorrer complicações. A diminuição do fluxo salivar pode afetar tanto os tecidos duros como os tecidos moles da cavidade oral, levando ao desenvolvimento de cárie dentária, candidíase e outras doenças.

Embora a xerostomia seja o principal efeito adverso oral das benzodiazepinas e antidepressivos, existem também outros como bruxismo ou discinesia.

O objetivo deste estudo é, portanto, fazer uma apresentação dos problemas de saúde oral que podem derivar da toma destes medicamentos para prevenir patologias orais e gerir os riscos.

Palavra-chaves: Antidepressivos; Benzodiazepinas; Cavidade oral; Xerostomia

ABSTRACT

Psychotropic drugs act on the central nervous system, modifying biochemical processes in the brain, with the aim of alleviating suffering and reducing mental disorders.

They rank among the most consumed medications worldwide; in fact, in 2016, approximately 275 million individuals aged 15 to 64 used psychoactive drugs. Among these medications, the most widely prescribed are benzodiazepines, antidepressants, and sedatives. This trend can be attributed to the fact that anxiety disorders are the sixth leading cause of disability globally. Marketed since the 1960s, benzodiazepines are indeed regarded as the treatment of choice for anxiety, sleep disorders, and epilepsy.

Antidepressants are also among the most frequently prescribed psychoactive medications, primarily for the treatment of depression. They may also be used to address anxiety disorders, chronic pain, and depressive episodes in bipolar disorder.

However, psychoactive medications have numerous adverse effects, particularly at the oral level. Due to their anticholinergic properties, they can induce dry mouth, also known as xerostomia. Xerostomia can be defined as a subjective sensation of dry mouth that negatively impacts the quality of life of affected patients. However, if this is the result of a significant and objective reduction in saliva flow (hyposalivation), it may lead to oral complications. A decrease in salivary flow can affect both hard and soft tissues in the oral cavity, resulting in the development of dental caries, candidiasis, and other diseases.

Although xerostomia is the primary oral adverse effect of benzodiazepines and antidepressants, other effects such as bruxism or dyskinesia are also noted.

Therefore, the objective of this study is to present the oral health problem that may arise from the use of these medications, particularly benzodiazepines and antidepressants, in order to prevent oral pathologies and manage associated risks.

Keywords: Antidepressants; Benzodiazepines; Oral Cavity; Xerostomia

RÉSUMÉ

Les psychotropes agissent sur le système nerveux central en modifiant les processus biochimiques cérébraux, afin de soulager la souffrance et réduire les troubles mentaux. Ils comptent parmi les médicaments les plus utilisés dans le monde: en 2016, près de 275 millions de personnes âgées de 15 à 64 ans ont consommé des substances psychoactives. Les benzodiazépines, les antidépresseurs et les sédatifs figurent parmi les plus prescrits, notamment parce que les troubles anxieux représentent la sixième cause d'incapacité mondiale. Introduites dans les années 1960, les benzodiazépines demeurent un traitement de référence pour l'anxiété, les troubles du sommeil et l'épilepsie.

Les antidépresseurs sont également largement employés, principalement contre la dépression, mais aussi dans la prise en charge de troubles anxieux, de douleurs chroniques et des phases dépressives du trouble bipolaire.

Toutefois, ces médicaments entraînent divers effets indésirables, en particulier au niveau de la cavité orale. Leurs propriétés anticholinergiques favorisent la sécheresse buccale (xérostomie), définie comme une sensation subjective de bouche sèche. Lorsqu'elle s'accompagne d'une diminution objective du flux salivaire (hyposalivation), elle peut engendrer des complications significatives : caries dentaires, candidoses ou autres affections touchant tissus durs et tissus mous.

Bien que la xérostomie soit l'effet indésirable oral principal des benzodiazépines et des antidépresseurs, d'autres effets tels que le bruxisme ou la dyskinésie sont également notés.

L'objectif de cette étude est donc de mettre en évidence les répercussions orales liées à l'usage de ces psychotropes, afin de contribuer à la prévention des pathologies buccales et à une meilleure gestion des risques associés.

Mots-clés : Antidépresseurs ; Benzodiazépines ; Cavité orale ; Xérostomie

ÍNDICE GERAL

I. INTRODUÇÃO.....	17
II. DESENVOLVIMENTO	21
1. Base e contextualização: informações gerais sobre benzodiazepinas e antidepressivos.....	21
1.1. As benzodiazepinas.....	21
1.1.1. Histórico	21
1.1.2. Mecanismos de ação e estruturas.....	22
1.1.2.1. Modo de ação	22
1.1.2.2 Estrutura química	24
1.2.2. Farmacocinética	25
1.2.3. Farmacodinâmica e aspetos clínicos.....	27
1.2.3.1. Efeitos clínicos úteis e indicações médicas	27
1.2.3.2. Classificações clínicas.....	29
1.2. Os Antidepressivos	32
1.2.1. Histórico	32
1.2.2. Classificação dos Antidepressivos	33
1.2.2.1. Classificação química dos antidepressivos	33
1.2.2.1.1. Os ATC:	33
1.2.2.1.2. Os antidepressivos IMAO	34
1.2.2.1.3. Os antidepressivos de segunda geração	34
1.2.2.2. Classificação segundo o mecanismo de ação dos antidepressivos.....	35
1.2.2.2.1. Os ATC	35
1.2.2.2.2. Os antidepressivos IMAO	36
1.2.2.2.3. Os antidepressivos de segunda geração	37
1.2.2.3. Farmacocinética dos antidepressivos.....	39
1.2.2.3.1. Os ATC	39
1.2.2.3.2. Os novos antidepressivos.....	40
1.2.2.3.3. Especificidades dos ISRS	40
1.2.2.4. Classificação terapêutica dos antidepressivos	41
1.2.2.4.1. Os ATC	41
1.2.2.4.2. Os antidepressivos IMAO	42
1.2.2.4.3. Os antidepressivos ISRS.....	42
1.2.2.4.4. Os antidepressivos IRSN.....	43
2. Efeitos adversos das benzodiazepinas e dos antidepressivos na saúde oral	44
2.1. Xerostomia e Hipossalialia.....	44

2.1.1. Importância da saliva na proteção da cavidade oral	44
2.1.1.1. Generalidades sobre a saliva	44
2.1.1.2. Capacidade tampão da saliva	45
2.1.1.3. Proteção contra a cárie dentária	45
2.1.1.4. Outras propriedades da saliva	46
2.1.2. Indução da xerostomia	46
2.1.2.1. Generalidades sobre a xerostomia	46
2.1.2.2. Xerostomia induzida por antidepressivos e benzodiazepinas	47
2.1.2.2.1. Generalidades sobre a acetilcolina	47
2.1.2.2.2. Efeitos anticolinérgicos.....	48
2.1.2.2.3. Outros mecanismos dos antidepressivos e das benzodiazepinas na indução da xerostomia	50
2.1.3. Problemas associados à xerostomia	52
2.1.3.1. Efeitos dentários	52
2.1.3.1.1. Aumento do risco de cárie dentária.....	52
2.1.3.1.2. Pacientes portadores de próteses	54
2.1.3.2. Efeitos sobre as mucosas	54
2.1.3.3. Outros efeitos da xerostomia na cavidade oral.....	57
2.2. Discinesia.....	58
2.2.1. Generalidades e definições.....	58
2.2.2. Bruxismo	58
2.2.2.1. Complicações associadas ao bruxismo	59
2.2.2.1.1. Danos dentários	59
2.2.2.1.2. Danos no periodonto.....	60
2.2.2.1.3. Outros danos na cavidade oral	61
2.3. Outros efeitos adversos das benzodiazepinas e dos antidepressivos na cavidade oral.....	61
2.3.1. Hipersalivação	62
2.3.2. Outros efeitos adversos menos frequentes	63
2.3.2.1. Síndrome de Stevens-Johnson	63
2.3.2.2. Refluxo gastroesofágico	64
2.3.2.2.1. Erosão	64
3. Gestão dos riscos	67
3.1. Gestão da xerostomia	67
3.1.1. Gestão da etiologia da xerostomia	67
3.1.1.1. Detecção da hipossalivação/xerostomia.....	67

3.1.1.2. Abordagem terapêutica.....	68
3.1.1.2.1. Ajustamento terapêutico	68
3.1.1.2.2. Terapêutica sialogoga não farmacológica	68
3.1.1.2.2. Tratamento farmacológico	69
3.1.2. Gestão dos riscos associados à xerostomia	70
3.1.2.1. Gestão da cárie dentária	70
3.1.2.2. Em pacientes portadores de próteses removíveis	71
3.1.2.3. Gestão da candidíase	72
3.1.2.4. Gestão da halitose.....	73
3.2. Gestão da Discinesia e do Bruxismo	73
3.3. Gestão de outros efeitos	75
3.3.1. Gestão do refluxo gastroesofágico.....	75
3.3.2. Gestão da Disgeusia.....	75
3.3.3. Gestão da Hipersalivação	76
.....	78
III. CONCLUSÃO.....	79
IV BIBLIOGRAFIA.....	81

LISTA DAS ABREVIATURAS

IHME – Institute for Health Metrics and Evaluation, Instituto para Métricas e Avaliação da Saúde

OMS – Organização Mundial da Saúde

ISRS – Inibidores da Recaptação da Serotonina

IRSN – Inibidores da Recaptação da Serotonina e Noradrenalina

GBD – Global Burden of Disease

GABA – Ácido Gama-Aminobutírico

5HT– 5-hidroxitriptamina, Serotonina

NA – Noradrenalina

HAS – Haute Autorité de Santé (organismo francês)

ATC – Antidepressivos Tricíclicos

IMAO – Inibidores da Monoamina Oxidase

EDC – Episódio Depressivo Caracterizado

SERT – Transportador de serotonina.

CYP450 – Citocromo P450

RIMA – Inibidores Seletivos e Reversíveis da Monoamina Oxidase

TOC – Transtorno Obsessivo Compulsivo

TDPM – Transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM)

PTSD – Post Traumatic Stress Disorder (em inglês), TEPT – Transtorno de Estresse Pós-Traumático (em português).

ATM – Articulação Temporo Mandibular

Cl⁻ – Íon cloreto

Recetores H1 – Recetores para a Histamine

VMAT2 – Inibidores do transportador vesicular de monoaminas tipo 2

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Funcionamento do recetor GABA _A (adaptado de Pharmacomédicale, 2024).	24
Figura 2. Representação da estrutura química básica das benzodiazepinas.....	24
Figura 3. Modelo em estrela das benzodiazepinas (extraído de Ansseau, 2004).	30
Figura 4. Representação da estrutura química da imipramina, antidepressivo tricíclico.....	33
Figura 5. Representação da estrutura química básica da hidrazina.....	34
Figura 6. Esquema resumido dos mecanismos de ação dos diferentes antidepressivos (adaptado de Pharmacomédicale, 2024).....	38
Figura 7. Radiografia de paciente com xerostomia e cáries cervicais rampantes (retirado de Guggenheimer, 2003).	53
Figura 8. Fotografia de paciente com candidíase oral em toda a cavidade oral (retirado de Dock Check, 2011).	55
Figura 9. Fotografia de paciente com candidíase oral localizada na língua (retirado de Laboratoire Medident, 2020).	55
Figura 10. Fotografia de paciente com língua pilosa negra (retirado de Laboratoire Medident, 2020).	56
Figura 11. Fotografias de pacientes com queilite angular (retirado de Anil et al., 2021).	56
Figura 12. Fotografias de pacientes com queilite angular (retirado de Anil et al., 2021).	56
Figura 13. Resumo dos efeitos do bruxismo do sono e de vigília (adaptado de Carra, 2018).61	
Figura 14. Fotografia das manifestações por mucosite na mucosa labial da síndrome de Stevens-Johnson num adolescente (extraído de Tigchelaar, 2008).	64

LISTA DA TABELAS

Tabela 1. Parâmetros do modelo em estrela (adaptado de Cloos, 2016).....	30
Tabela 2. Índice ansiolítico das benzodiazepinas e substâncias aparentadas (adaptado de Cloos, 2016).	31
Tabela 3. Quadro resumo dos efeitos orais dos antidepressivos em função do seu principal mecanismo de ação.....	66
Tabela 4. Quadro resumo dos efeitos orais das benzodiazepinas em função da sua duração de ação.....	66
Tabela 5. Quadro resumo dos efeitos adversos dos antidepressivos e das benzodiazepinas na saúde oral e das estratégias de prevenção ou de gestão.	78

I. INTRODUÇÃO

As perturbações mentais figuram entre as dez principais causas de perda de saúde a nível mundial. Entre elas, destacam-se as perturbações de ansiedade e depressivas, que são as mais prevalentes em todas as faixas etárias e em todas as regiões (IHME, 2020). Estima-se que mais de 280 milhões de pessoas sofram de depressão em todo o mundo e cerca de 300 milhões apresentem perturbações de ansiedade, constituindo, assim, algumas das principais causas de incapacidade e de absentismo laboral (OMS, 2022b).

A prevalência dos problemas de saúde mental varia em função da idade e do sexo, mas é elevada em todos os países. Afeta aproximadamente uma em cada oito pessoas a nível global e está associada ao agravamento das desigualdades sociais e económicas, à persistência de conflitos, à violência e às crises sanitárias. De facto, estes problemas foram agravados pela pandemia de COVID-19, que levou a um aumento de 25 % dos casos de perturbações ansiosas e depressivas logo no primeiro ano, fragilizando ainda mais os sistemas de saúde já sobrecarregados, os quais procuraram responder a esta necessidade crescente ao mesmo tempo que continuaram a tratar das perturbações psicológicas previamente existentes. A saúde mental, parte integrante do bem-estar e da saúde individual e coletiva, é influenciada por diversos fatores. Com efeito, a depressão pode estar associada a fatores biológicos (predisposições genéticas, desequilíbrio neuroquímico), psicológicos (stress crónico, traumatismos) e sociais (isolamento, precariedade, conflitos interpessoais) (OMS, 2022b).

Os problemas de saúde mental são tratados principalmente com benzodiazepinas e antidepressivos:

As benzodiazepinas constituem um conjunto de moléculas que atuam no sistema nervoso central e apresentam estruturas químicas semelhantes. Pequenas variações estruturais determinam propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas distintas. Embora todas as moléculas possuam efeitos ansiolíticos, hipnóticos, miorelaxantes e anticonvulsivantes em diferentes níveis, podem ser classificadas em três categorias terapêuticas: ansiolíticos, hipnóticos e antiepiléticos. São, assim, frequentemente prescritas no tratamento de perturbações de ansiedade e do sono (ANSM, 2017; Cavalié & Richard, 2012).

Os antidepressivos são fármacos que atuam sobre o humor depressivo perturbações ansiosa, promovendo a melhoria estado psíquico (Lôo et al., 2004). São prescritos a pacientes que apresentam sintomas de depressão, nomeadamente tristeza ou lentificação motora características desta patologia. Existem cinco famílias de antidepressivos, que diferem pela sua ação sobre os neurotransmissores cerebrais: os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), os inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN), os antidepressivos imipramínicos ou tricíclicos (ATC), os inibidores da monoamina oxidase (IMAO) e outros antidepressivos (Vidal, 2022).

Apesar da eficácia reconhecida destes medicamentos em saúde mental, um grande número de efeitos adversos está associado ao uso de ansiolíticos e antidepressivos. As benzodiazepinas, por exemplo, apresentam risco acrescido de dependência, com efeitos adversos não apenas ao nível das funções cognitivas tais como a memória, insónia, cefaleias, irritabilidade, diminuição da vigília, mas também ao nível da cavidade oral. Com efeito, as propriedades anticolinérgicas destes fármacos, também comuns aos antidepressivos, provocam xerostomia nos pacientes. Esta pode originar candidíase oral, aumento do risco de cárie dentária, dificuldades na mastigação e na fala (Pesci-Bardon & Prêcheur, 2011).

A saúde oral é indispensável à saúde geral do organismo e afecta a qualidade de vida dos indivíduos. Dada a elevada prevalência das patologias orais, estas representam um problema de saúde pública (Braeckvelt, 2022). Em 2021, cerca de 3,69 mil milhões de pessoas eram afetadas por uma doença oral (cárie dentária não tratada, periodontite grave, edentulismo ou outras perturbações orais), correspondendo a 45 900 casos por 100 000 habitantes (GBD, 2025). O aumento das doenças orais está intimamente relacionado com a evolução das condições de vida e a crescente urbanização. Com efeito, a redução do preço dos alimentos ricos em açúcar, associada à sua maior disponibilidade no mercado, contribuiu para uma elevação significativa do seu consumo. A isto somam-se o consumo de tabaco e de álcool, fatores determinantes no desenvolvimento de patologias orais, bem como o uso crescente de medicamentos destinados ao tratamento de problemas de saúde mental (OMS, 2024).

Em muitas comunidades, o acesso a cuidados de saúde, nomeadamente cuidados dentários, continua a ser um desafio (OMS, 2024). Nos últimos 30 anos, registou-se um aumento de mil milhões de casos de doenças orais, o que reflete as dificuldades persistentes no acesso à prevenção e ao tratamento (OMS, 2022a).

A Estratégia Global para a Saúde Oral da Organização Mundial da Saúde de 2022 tem como objetivo alcançar a cobertura universal em saúde oral para todos os indivíduos e comunidades até 2030 (OMS, 2022a). Neste contexto, e de modo a adotar precauções e medidas específicas para o tratamento de pacientes sob terapêutica com ansiolíticos ou antidepressivos, o médico dentista deve conhecer os efeitos adversos destes fármacos e estar preparado para gerir os riscos da melhor forma possível (Tasseti, 2015).

Impacto dos medicamentos psicotrópicos, em particular das benzodiazepinas e dos antidepressivos, na saúde oral: efeitos adversos e gestão dos riscos.

II. DESENVOLVIMENTO

1. Base e contextualização: informações gerais sobre benzodiazepinas e antidepressivos

1.1. As benzodiazepinas

1.1.1. Histórico

Leo Sternbach, químico da Hoffmann-La Roche, identificou por acaso a primeira molécula de benzodiazepina, o clordiazepóxido, em 1955. Esta foi posteriormente comercializada em 1960 sob a denominação comum internacional de Librium, aprovada para o tratamento de perturbações de ansiedade e do sono. A Hoffmann-La Roche prosseguiu as suas investigações com o objetivo de melhorar a eficácia da molécula e, em 1963, surgiu o Valium, mais conhecido como Diazepam (Bonnay et al., 2021; Wick, 2013).

Ao longo de seis décadas, as benzodiazepinas impuseram-se como substitutas dos barbitúricos, anteriormente utilizados, mas reconhecidos pelo seu elevado potencial letal e forte potencial aditivo. De facto, as benzodiazepinas representavam fármacos com uma relação benefício/risco mais favorável (Bonnay et al., 2021; Devenyi & Wilson, 1971; Hawkins & T. Roper-Hall, 1935).

Caracterizadas por uma ampla margem terapêutica - isto é, uma grande diferença entre a dose letal e a dose terapêutica - as benzodiazepinas ganharam reputação de apresentar baixa toxicidade quando administradas em doses terapêuticas, bem como de induzir poucos efeitos adversos e interações medicamentosas. No entanto, existem exceções quando combinadas com outras substâncias, como o álcool ou outros sedativos, podendo nesse caso provocar depressão respiratória (Bonnay et al., 2021; Ansseau, 1996).

Em apenas uma década, as benzodiazepinas despertaram enorme interesse: o Diazepam tornou-se o medicamento mais prescrito nos Estados Unidos nos anos 1970, e este grupo de moléculas passou a integrar os fármacos mais utilizados em todo o mundo (Maletzky & Klotter, 1976; Ansseau, 1996).

Contudo, pouco tempo após a comercialização do clordiazepóxido, os investigadores identificaram os primeiros efeitos adversos, nomeadamente sintomas de privação associados ao risco de dependência (Cloos, 2016).

Assim, embora continuem a ser muito utilizadas para as perturbações de ansiedade devido à sua eficácia comprovada, desde a década de 80 do século passado que as benzodiazepinas tornaram-se alvo de controvérsia (Rosenbaum, 2005).

1.1.2. Mecanismos de ação e estruturas

1.1.2.1. Modo de ação

As benzodiazepinas exercem os seus efeitos farmacológicos principalmente através da modulação do sistema GABAérgico no sistema nervoso central. O GABA constitui o principal neurotransmissor inibitório do SNC dos mamíferos, e a estreita associação entre as ações das benzodiazepinas e os mecanismos GABAérgicos foi estabelecida por investigações realizadas na década de 1970 (Haefely, 1983).

Embora as benzodiazepinas influenciem múltiplos neurotransmissores, incluindo a acetilcolina, as catecolaminas e a serotonina, os seus principais efeitos terapêuticos são mediados pelo neurotransmissor inibitório GABA (Bertilsson, 1978). As benzodiazepinas ligam-se a recetores específicos no seio do complexo recetor GABA-A, onde modulam a transmissão sináptica inibitória em todo o sistema nervoso central (Goldschen-Ohm, 2022).

Estas ligam-se a recetores específicos do complexo GABA-A modulando a transmissão sináptica inibitória e reduzindo eficazmente a atividade neuronal, o que justifica a sua utilidade no tratamento da ansiedade, da insónia e dos distúrbios convulsivos (Goldschen-Ohm, 2022; Brossi et al., 2023). Apesar de mais de 40 anos de investigação, os detalhes mecanísticos da sua modulação ao nível da proteína canal permanecem parcialmente compreendidos (Goldschen-Ohm, 2022).

De facto, a complexidade estrutural e funcional do recetor GABA-A foi apenas compreendida mais tardiamente, facto que explica que as benzodiazepinas, tenham sido descobertos e desenvolvidos antes do conhecimento exato do seu funcionamento, o que pode

justificar a variedade de efeitos adversos associados a esta classe de moléculas (Reynolds, 2008).

O recetor GABA-A é um canal permeável ao cloro (Cl^-), constituído por cinco subunidades, duas cadeias alfa, duas cadeias beta e uma cadeia gama sendo a subunidade alfa responsável pelo sítio de ligação das benzodiazepinas. (Pharmacomédicale, 2024).

Quando duas moléculas de GABA se ligam ao recetor, este abre-se e permite a entrada de iões Cl^- , provocando a hiperpolarização da célula pós-sináptica e a inibição da transmissão neuronal (Reynolds, 2008). Este mecanismo assegura um papel crucial no equilíbrio entre sinais excitatórios e inibitórios durante a cognição normal (Goldschen-Ohm, 2022).

As benzodiazepinas atuam como moduladores alostéricos positivos do recetor GABA_A, potenciando a ação do GABA, mas são ineficazes na sua ausência (Atack, 2005; Roy-Byrne, 2005). A abertura do canal induzida pelo GABA está associada a efeitos ansiolíticos, hipnóticos, anticonvulsivantes, amnésicos e miorelaxantes, enquanto a sua inibição pode resultar em efeitos ansiógenos, pró-convulsivos, estimulantes ou promnésico (Reynolds, 2008).

Atualmente, sabe-se que existem diferentes formas moleculares deste complexo recetor GABA_A, sendo essas variações geneticamente codificadas responsáveis pelas ações específicas das benzodiazepinas (Atack, 2005; Roy-Byrne, 2005).

Assim, o recetor GABA_A e as benzodiazepínicas encontram-se intimamente relacionados, mas são entidades funcionalmente distintas. As benzodiazepinas diferem dos agonistas GABAérgicos porque não ativam diretamente o recetor; em vez disso, modulam de forma alostérica a ação do neurotransmissor GABA, potenciando os seus efeitos inibitórios (Chardon, 1999).

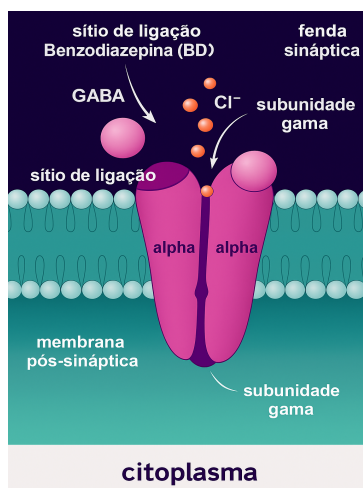


Figura 1. Funcionamento do recetor GABAa (adaptado de Pharmacomédicale, 2024).

1.1.2.2 Estrutura química

As benzodiazepinas possuem uma estrutura heterocíclica. O seu nome deriva do anel benzénico (-benzo) (A), fundido com um ciclo diazepínico (-diazepina) (B). O ciclo diazepínico é um heterociclo insaturado composto por sete átomos, dos quais dois são átomos de azoto, habitualmente localizados nas posições 1 e 4. Quase todas as benzodiazepinas apresentam um anel arilo anexo na posição 5 (C), que pode conter um heteroátomo halogénico (flúor ou cloro) (Teboul & Chouinard, 1990).

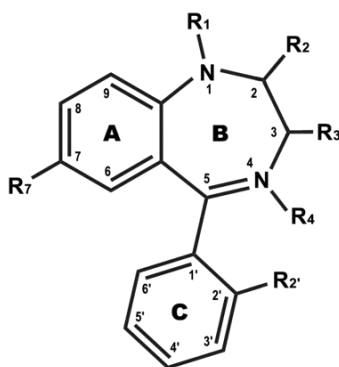


Figura 2. Representação da estrutura química básica das benzodiazepinas.

Apesar da sua analogia estrutural, a configuração das moléculas permite numerosas substituições e permutações, estabelecendo uma relação significativa entre a estrutura química e a atividade das diferentes benzodiazepinas. Com efeito, as substituições nos anéis A, B e C

permitem modular a atividade das benzodiazepinas. Todas apresentam uma substituição na posição 7, considerada a mais favorável à sua atividade farmacológica. Quanto mais eletronegativo for o substituinte, mais acentuadas serão as propriedades hipnóticas da molécula. Por exemplo, a substituição de um átomo de hidrogénio por um átomo de cloro ou de bromo, como ocorre no Bromazepam, aumenta a atividade ansiolítica da molécula. Assim, a natureza da substituição na posição 7 do anel benzénico influencia simultaneamente a potência e o tipo de ação das benzodiazepinas. Além disso, a alquilação do átomo de azoto na posição 1 pode reforçar, conforme o caso, os efeitos hipnóticos, ansiolíticos, anticonvulsivantes ou miorrelaxantes. A introdução de anéis adicionais permitiu o desenvolvimento das benzodiazepinas de segunda geração, como as triazolo-benzodiazepinas e as imidazo-benzodiazepinas, predominantemente dotadas de efeito hipnótico. Finalmente, quanto mais eletroatrator for o substituinte em posição 2', maior será o poder hipnótico. É o caso, por exemplo, da introdução de um átomo de flúor no anel benzodiazepínico, como no Flunitrazepam, conferindo à molécula uma atividade hipnótica particularmente pronunciada (Milan & Disa, 2010).

Deste modo, em função das substituições estruturais, distinguem-se cinco categorias de benzodiazepinas: as 2-ceto-benzodiazepinas, as 7-nitro-benzodiazepinas, as 3-hidroxi-benzodiazepinas, as triazolo-benzodiazepinas e as imidazo-benzodiazepinas já referidas, e, por fim, uma sexta categoria composta pelas restantes estruturas (Cloos, 2016).

1.1.2. Farmacocinética

As benzodiazepinas são, na maioria das vezes, administradas por via oral, o que lhes confere uma boa biodisponibilidade devido a uma absorção eficaz. As diferenças entre as numerosas moléculas desta classe residem principalmente na sua semivida de eliminação e nas suas vias de biotransformação. Regra geral, todas as benzodiazepinas sofrem inicialmente uma transformação hepática através do sistema oxidativo do citocromo P450 (CYP450), antes de serem conjugadas e posteriormente eliminadas. Este metabolismo oxidativo gera a formação de metabolitos ativos. Contudo, algumas moléculas já hidroxiladas, como o Lorazepam ou o Lormetazepam, não produzem esses metabolitos. Importa ainda referir que, exceto o Midazolam, o Alprazolam e o Triazolam, os metabolitos ativos apresentam geralmente uma semivida mais longa do que a molécula-mãe. Além disso, o Diazepam, devido à sua afinidade

pela mioglobina, apresenta uma absorção reduzida em caso de administração intramuscular (Chardon, 1999).

As moléculas de benzodiazepinas distribuem-se por todos os tecidos, mas concentram-se principalmente no fígado e no sistema nervoso central. As suas principais modificações durante o metabolismo dizem respeito à eliminação dos substituintes no ciclo diazepínico (desalquilação oxidativa na posição 1 do ciclo B), à hidroxilação na posição 3 e à conjugação com o ácido glucurónico, resultando na inativação das moléculas. Os compostos conjugados formados são, portanto, inativos. As moléculas que originam metabolitos ativos, como o Temazepam ou o Nordazepam, são designadas bioprecursores ou pró-fármacos, participando no efeito terapêutico da substância primária, sobretudo quando a quantidade formada é elevada e a sua eliminação é lenta (Milan & Disa, 2010).

As 2-ceto-benzodiazepinas apresentam uma oxidação hepática lenta, o que se traduz numa semivida de eliminação prolongada e na formação de metabolitos ativos. Alguns destes metabolitos possuem semivida muito longa, aumentando o risco de acumulação. As 7-nitro-benzodiazepinas são metabolizadas por nitro-redução. Embora também apresentem semivida prolongada, não originam metabolitos ativos. As 3-hidroxi-benzodiazepinas sofrem conjugação direta com o ácido glucurónico, o que lhes confere semividas intermédias. Finalmente, as triazolo- e imidazo-benzodiazepinas caracterizam-se por semividas curtas ou muito curtas (Garzone & Kroboth, 1989; Teboul & Chouinard, 1991). As moléculas pertencentes ao mesmo subgrupo partilham características metabólicas semelhantes, explicando assim semividas comparáveis no seio desses subgrupos (Teboul & Chouinard, 1990).

As benzodiazepinas com finalidade ansiolítica caracterizam-se por uma absorção rápida e uma semivida intermédia a longa, permitindo uma cobertura adequada do nictémero. A sua ligação às proteínas plasmáticas é elevada (75 a 95 %), sobretudo à albumina, sem provocar interações medicamentosas significativas devido ao grande volume de distribuição. A sua excreção é essencialmente renal, isto é, urinária. Estas moléculas atravessam facilmente a barreira hematoencefálica, bem como a barreira placentária, e estão igualmente presentes no leite materno. No idoso ou em pacientes com insuficiência hepática ou renal, estas propriedades

farmacocinéticas podem estar alteradas: observa-se, assim, uma redução da depuração metabólica e um prolongamento da semivida de eliminação (Pharmacomédicale, 2024).

A potência de uma benzodiazepina depende da sua afinidade pelo recetor GABA-A, o que condiciona a intensidade do seu efeito farmacológico (Ito et al., 1993). Estas moléculas podem exercer efeitos distintos, que se agrupam em três categorias: os potencializadores (moduladores alostéricos positivos), os inibidores (moduladores alostéricos negativos) e os antagonistas competitivos, que não alteram a resposta dos recetores GABA-A ao GABA. Na prática clínica, as suas propriedades sedativas e ansiolíticas resultam principalmente de um aumento da inibição GABAérgica mediada pela ação dos potencializadores (Goldschen-Ohm, 2022).

Outras variáveis podem igualmente explicar estas diferenças: o grau de lipossolubilidade, a eliminação plasmática, a fração livre no líquido extracelular ou a semivida de distribuição tecidular (Chardon, 1999).

Na prática, as benzodiazepinas com absorção e eliminação lentas são mais recomendadas no tratamento da ansiedade, enquanto as que apresentam absorção rápida parecem mais adequadas para tratar a insónia ou, pelo menos, as dificuldades de adormecimento (Teboul & Chouinard, 1991).

Após administração por via oral, o tempo de início do efeito clínico varia segundo a molécula: pode ser extremamente rápido, como no caso do Midazolam utilizado em anestesia, ou, por vezes, lento, com início de ação apenas após cerca de uma hora (Cloos, 2016).

1.1.3. Farmacodinâmica e aspetos clínicos

1.1.3.1. Efeitos clínicos úteis e indicações médicas

As benzodiazepinas possuem um perfil farmacodinâmico pouco seletivo, o que justifica o facto de estas moléculas originarem efeitos adversos, com intensidade variável entre indivíduos (Pharmacomédicale, 2024).

Além disso, apresentam um vasto campo de utilização e aplicação em virtude da diversidade dos seus efeitos. De facto, são amplamente utilizadas em psiquiatria e neurologia,

mas também em medicina geral, medicina interna, anestesiologia e cuidados intensivos (Cloos, 2016).

Os cinco principais efeitos das benzodiazepinas são: ansiolítico, hipnótico ou sedativo, miorrelaxante, anticonvulsivante e amnésico. Constituem medicamentos de primeira linha no tratamento da ansiedade, uma vez que a sua atividade ansiolítica é real e potente. Esta traduz-se por uma melhoria rápida das manifestações psíquicas, como sensações de medo irracional, tensão ou estados de alerta, mas também das manifestações somáticas (Pharmacomédicale, 2024). Os pacientes ansiosos tendem a descrever estes efeitos como muito confortáveis e reproduzíveis (Ansseau, 1996).

De um modo geral, estão indicadas nas perturbações de ansiedade generalizada, transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno de stress pós-traumático, transtorno de pânico com ou sem agorafobia e transtorno de adaptação. No entanto, a sua eficácia está comprovada apenas a curto prazo (prescrição máxima de 12 semanas), dado que induzem tolerância a nível cerebral e perdem progressivamente o efeito após cerca de 4 semanas. Assim, de acordo com estudos recentes, deveriam ser prescritas apenas na fase inicial do tratamento da ansiedade generalizada, fase em que demonstram maior eficácia do que os antidepressivos (Bonnay et al., 2021).

O segundo efeito importante das benzodiazepinas é o efeito sedativo, responsável pela sonolência induzida por estas moléculas e, consequentemente, pela sua ação hipnótica. Quanto mais curta for a semivida da molécula, mais potente será o efeito sedativo (Pharmacomédicale, 2024). Existem estudos que demonstram a eficácia das benzodiazepinas na insónia e nas perturbações do sono, mas apenas durante um período muito curto, de no máximo 4 semanas. Em comparação com o placebo, as benzodiazepinas permitem reduzir o tempo subjetivo de adormecimento em cerca de 15 minutos, em média, e aumentar a duração total subjetiva do sono entre 39 e 49 minutos (Bonnay et al., 2021).

A ação amnésica, embora identificada mais tardiamente, é atualmente um efeito bem estabelecido das benzodiazepinas. Esta ação é particularmente útil na medicação pré-operatória ou como coadjuvante anestésico em situações desconfortáveis. Esta propriedade foi confirmada pelo facto de os pacientes que receberam benzodiazepinas não guardarem recordação do dia da cirurgia. No entanto, afeta apenas a memória episódica relativa à aquisição de informação, não interferindo com a memória de curto prazo (Cloos, 2016; Pharmacomédicale, 2024). Por

exemplo, o Midazolam é o fármaco recomendado pela Haute Autorité de Santé (HAS) para sedação profunda, nomeadamente em pacientes em cuidados paliativos (Bonnay et al., 2021).

Entre as indicações das benzodiazepinas figuram também as contraturas ou câibras musculares, bem como a espasticidade, os estados epiléticos, os acidentes cerebrovasculares, as convulsões febris na criança, ou aquelas associadas ao tétano, à eclâmpsia ou à síndrome de abstinência alcoólica, devido à sua ação miorrelaxante e anticonvulsivante (Cloos, 2016).

O efeito miorrelaxante explica-se pelo facto de as benzodiazepinas diminuírem o tónus das fibras musculares estriadas através de uma ação central. Em resumo, inibem o reflexo polissináptico dos motoneurónios responsáveis pelo tónus muscular (Pharmacomédicale, 2024). Contudo, em França, desde a retirada do Tetrazepam em 2013, nenhuma benzodiazepina mantém indicação como miorrelaxante (Bonnay et al., 2021). Relativamente ao efeito anticonvulsivante, este impede o aparecimento ou eleva os limiares de ocorrência de convulsões clónicas e tónicas (Pharmacomédicale, 2024). O Clonazepam, por exemplo, está indicado nas perturbações epiléticas (Bonnay et al., 2021).

Para além destas indicações clínicas precisas, as benzodiazepinas são também frequentemente prescritas por motivos menos definidos, como o “mal-estar”, “mal de viver” ou “estado de stress”. Trata-se de prescrições ditas de “conforto”, nem sempre justificadas (Cloos, 2016).

1.1.3.2. Classificações clínicas

Com o intuito de visualizar de forma simples e rápida os diferentes perfis clínicos das diversas benzodiazepinas, bem como a sua ação preferencial sobre determinados sintomas-alvo, o Professor Marc Ansseau e outros investigadores da Universidade de Liège, na Bélgica, desenvolveram em 1979 uma representação gráfica em estrela que avalia as suas atividades em cinco parâmetros: ação sobre a ansiedade somática, ação sobre a ansiedade psíquica, ação hipnosedativa, ação miorrelaxante e ação antiepilética, numa escala de 1 a 5 (Tabela 1) (Ansseau, 1996).

Tabela 1. Parâmetros do modelo em estrela (adaptado de Cloos, 2016).

Ação	Efeito
1. sobre a ansiedade somática (angústia)	0 = nulo
2. sobre a ansiedade psíquica	1 = muito fraco
3. antiepilético	2 = fraco
4. miorelaxante	3 = médio
5. hipnossedativo	4 = potente
	5 = muito potente

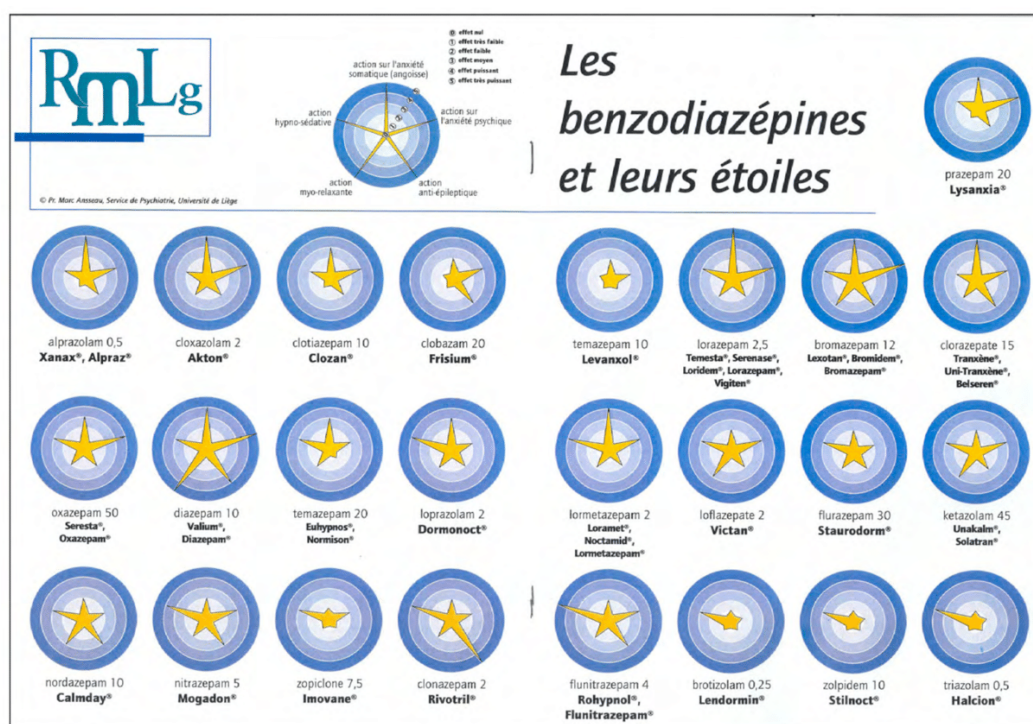


Figura 3. Modelo em estrela das benzodiazepinas (extraído de Ansseau, 2004).

O objetivo principal deste modelo é facilitar a personalização da prescrição, de modo a adaptá-la da melhor forma possível à sintomatologia do paciente. Assim, com este propósito, e para neutralizar o efeito da dose representada, os investigadores definiram o índice ansiolítico. Com efeito, os autores fizeram a escolha arbitrária de representar a ação de uma dose única de benzodiazepina (indicada ao lado do nome da molécula na Figura 4), correspondente à dosagem

mais elevada entre as formas orais disponíveis no mercado. Parece, no entanto, evidente que uma dose elevada apresente valores superiores nos diferentes parâmetros de atividade quando comparada com uma dose mais baixa (Ansseau, 2004).

O índice ansiolítico permite avaliar a especificidade ansiolítica da molécula (Ansseau, 1996). Corresponde à soma dos efeitos antiangústia e ansiolíticos divididos pela soma dos efeitos hipnosedativos e miorelaxantes. Quanto mais elevado for este índice, mais os efeitos ansiolíticos predominam sobre os efeitos sedativos e miorelaxantes. O índice ansiolítico permite, portanto, alcançar um efeito ansiolítico com o mínimo de efeitos adversos (Ansseau, 2004).

Tabela 2. Índice ansiolítico das benzodiazepinas e substâncias aparentadas (adaptado de Cloos, 2016).

Medicamento (nome comercial em FR na tabela original)	Valor
Alprazolam 0,5 mg (Xanax® e outros)	2,26
Lorazepam 2,5 mg (Temesta® e outros)	1,59
Bromazepam 12 mg (Lexotan® e outros)	1,59
Oxazepam 50 mg (Seresta® e outros)	1,34
Diazepam 10 mg (Valium® e outros)	1,1
Temazepam 20 mg (Euhypnos® e outros)	1,08
Loflazepam 2 mg (Victan®)	0,97
Zopiclona 7,5 mg (Imovane® e outros)	0,82
Clonazepam 2 mg (Rivotril®)	0,75
Zolpidem 10 mg (Stilnox® e outros)	0,65

1.2. Os Antidepressivos

1.2.1. Histórico

Antes da descoberta dos primeiros antidepressivos, a depressão era tratada principalmente com substâncias sedativas extraídas do ópio, cujo efeito se limitava a atenuar o sofrimento associado a esta doença, sem permitir um tratamento específico do estado depressivo. Em 1957 foram descobertos o iproniazida (Marsilid®) e a imipramina (Tofranil®). Estes constituíram os primeiros antidepressivos a chegar ao mercado, sendo respetivamente os representantes das duas primeiras famílias de antidepressivos: os IMAO e os antidepressivos tricíclicos (ATC). Atualmente, nenhuma outra molécula, mesmo entre as mais recentemente descobertas, demonstrou propriedades antidepressivas superiores às destes dois precursores (Lôo et al., 2004b).

O mérito da descoberta do iproniazida pertence a Nathan Kline e à sua equipa, mas também a Crane, que observaram que, ao administrar esta substância a pacientes deprimidos e psicóticos, o seu estado melhorava de forma significativa. A imipramina, por sua vez, foi descoberta por Roland Kühn, após ter testado e demonstrado as suas propriedades antidepressivas em cerca de quarenta doentes. Poucos anos depois, surgiu a classe dos antidepressivos sedativos ou ansiolíticos, com destaque para a amitriptilina em 1960 e a trimipramina em 1961 (Lôo et al., 2004b).

Na década de 1970, apareceram os novos antidepressivos, também denominados antidepressivos de segunda geração, caracterizados por uma melhor aceitabilidade clínica. Mais recentemente, formaram-se três novas categorias de moléculas: o grupo dos ISRS, o grupo do IRSN e, por fim, o grupo dos antagonistas alfa-2, que favorecem a libertação de noradrenalina e serotonina através da desinibição dos neurónios noradrenérgicos e serotoninérgicos (Lôo et al., 2004b).

Assim, até à introdução dos ISRS nas décadas de 1980 e 1990, os antidepressivos tricíclicos constituíam a classe dominante desta categoria de moléculas (Fasipe, 2018).

1.2.2. Classificação dos Antidepressivos

Apesar da multiplicação de moléculas, nenhuma demonstrou eficácia antidepressiva mais consistente ou rápida do que os primeiros antidepressivos. Contudo, o aparecimento de moléculas mais recentes evidenciou uma redução significativa dos efeitos adversos, nomeadamente cardiovasculares e anticolinérgicos (Lôo et al., 2004b).

Existem três diferentes formas de classificar os antidepressivos: segundo a sua estrutura química, os seus mecanismos de ação bioquímicos ou, finalmente, o seu espectro terapêutico. Esta última classificação permite destacar de forma mais clara a sua atividade clínica (Lôo et al., 2004a).

1.2.2.1. Classificação química dos antidepressivos

Embora não exista uma relação clara entre a estrutura química e o espectro terapêutico, é possível classificar os antidepressivos em três categorias do ponto de vista químico: os antidepressivos tricíclicos, os antidepressivos IMAO e os antidepressivos denominados de “segunda geração” (Ansseau, 1988).

1.2.2.1.1. Os ATC:

Os antidepressivos tricíclicos constituem uma família homogênea, todos derivados da imipramina e possuidores de um esqueleto comum (Lôo, et al., 2004a). Este último é constituído por três anéis, dos quais o central apresenta sete átomos e uma cadeia lateral que varia consoante a molécula (Mecheri, 2024).

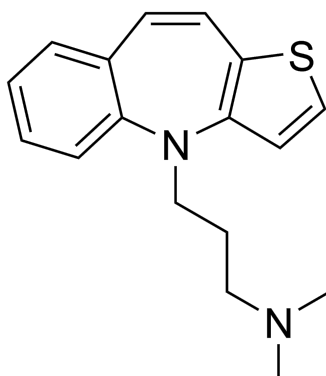


Figura 4. Representação da estrutura química da imipramina, antidepressivo tricíclico.

Os ATC, bem como os seus derivados, possuem propriedades anticolinérgicas marcadas. São estas propriedades que explicam a maior parte dos efeitos adversos associados a estas moléculas, nomeadamente a xerostomia (Ansseau, 1988).

1.2.2.1.2. Os antidepressivos IMAO

Os antidepressivos IMAO não constituem uma família homogénea do ponto de vista químico, ainda que alguns apresentem analogia estrutural (Lôo et al., 2004a). Contudo, todos partilham uma propriedade comum: a capacidade de inibir as monoaminooxidases. O seu uso é limitado devido às suas restrições dietéticas e interações medicamentosas. De facto, os pacientes em tratamento com IMAO devem seguir uma dieta rigorosa e estão impedidos de utilizar simultaneamente muitos outros fármacos. Apesar destas limitações, são antidepressivos eficazes e bem tolerados em pacientes idosos (Ansseau, 1988).

Existem IMAO seletivos e não seletivos. Entre os seletivos, distinguem-se os IMAO-A e os IMAO-B, que correspondem a duas isoformas distintas. Os IMAO clássicos, isto é, não seletivos e irreversíveis, incluem dois tipos de estruturas moleculares: os derivados hidrazínicos e os não hidrazínicos (Fasipe, 2018). Os derivados hidrazínicos são compostos orgânicos constituídos por uma ligação simples azoto-azoto, com um ou dois átomos de hidrogénio ligados a este azoto (Aquaportail, 2023).

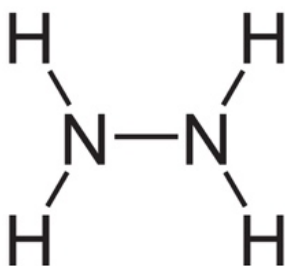


Figura 5. Representação da estrutura química básica da hidrazina.

1.2.2.1.3. Os antidepressivos de segunda geração

Os chamados antidepressivos de segunda geração são moléculas que não pertencem nem ao grupo dos tricíclicos nem ao dos IMAO. Entre estes incluem-se, entre outros: os antidepressivos atípicos, os inibidores seletivos da recaptação da serotonina, os inibidores da

recaptação da serotonina e da noradrenalina e o grupo dos antagonistas alfa-2 (Lôo et al., 2004b). São moléculas sem relação química entre si, cujos únicos pontos em comum são a ausência de estrutura tricíclica e a inexistência de efeito inibidor da monoaminoxidase (Ansseau, 1988).

Embora os antidepressivos atípicos se assemelhem aos tricíclicos pela sua ação sobre as monoaminas e pelos seus efeitos adversos anticolinérgicos, apresentam fórmulas químicas muito diversas e são estruturalmente heterogêneos. Podem ser bicíclicos, tricíclicos ou tetracíclicos, como a Maprotilina, que possui um perfil terapêutico semelhante ao dos tricíclicos (Lôo et al., 2004a; Mecheri, 2024).

Os inibidores seletivos da recaptação da serotonina apresentam igualmente estruturas químicas muito variadas (Lôo et al., 2004a). Representam um grupo de antidepressivos em forte expansão, já que a sua eficácia é comparável à dos tricíclicos, mas com efeitos colinérgicos muito menos significativos (Bourin, 1983). Para além disso, a sua popularidade assenta também no vasto espectro de indicações terapêuticas (Fasipe, 2018).

De um modo geral, todos os antidepressivos de segunda geração apresentam efeitos anticolinérgicos muito mais reduzidos, o que permite a sua utilização em casos de intolerância aos antidepressivos tricíclicos, por exemplo (Ansseau, 1988).

1.2.2.2. Classificação segundo o mecanismo de ação dos antidepressivos

1.2.2.2.1. Os ATC

A ação principal dos ATC baseia-se no bloqueio dos transportadores responsáveis pela recaptação da noradrenalina e da serotonina na fenda sináptica entre dois neurónios cerebrais. Em contrapartida, exercem muito pouco efeito sobre a dopamina (Fasipe, 2018).

Ao inibir a recaptação destes dois neurotransmissores monoaminérgicos, os antidepressivos tricíclicos permitem um aumento da concentração de serotonina e noradrenalina na fenda sináptica. Contudo, entre os diferentes ATC, existem diferenças de especificidade relativamente a cada neurotransmissor (Ansseau, 1988). De facto, segundo a sua estrutura química, distinguem-se dois grupos: as aminas terciárias, como a imipramina, que apresentam maior afinidade pela serotonina; e as aminas secundárias, como a desipramina ou a

nortriptilina, que inibem preferencialmente a recaptação da noradrenalina (Lôo et al., 2004a). Além disso, as aminas terciárias possuem uma ação marcadamente mais anticolinérgica do que as aminas secundárias. Em doses elevadas, os antidepressivos tricíclicos podem também inibir os canais de sódio, o que conduz a efeitos adversos particularmente nocivos. Estas moléculas podem desempenhar simultaneamente o papel de vários fármacos, dado que apresentam não só um efeito anti-histamínico, pelo bloqueio dos recetores H1, mas também um efeito anticolinérgico-antimuscarínico, pelo bloqueio dos recetores muscarínicos da acetilcolina, e ainda um efeito antagonista alfa-adrenérgico (Fasipe, 2018).

1.2.2.2.2. Os antidepressivos IMAO

O mecanismo de ação dos antidepressivos IMAO assenta no aumento da disponibilidade dos neurotransmissores monoaminérgicos, nomeadamente a noradrenalina, a dopamina e a serotonina, através do bloqueio do seu metabolismo (Fasipe, 2018).

As monoaminoxidases são proteínas intracelulares localizadas na membrana mitocondrial das terminações axonais dos neurónios pré-sinápticos do sistema nervoso central. Têm como função catalisar a degradação oxidativa dos neurotransmissores monoaminérgicos, constituindo, assim, o alvo de ação dos antidepressivos IMAO (Edmondson et al., 2012).

A ação dos inibidores das monoaminoxidases consiste, portanto, em inibir a atividade destas enzimas, de forma seletiva ou não. Os IMAO-A inibem de modo reversível, competitivo e específico a monoaminoxidase do tipo A, que metaboliza sobretudo a serotonina, a noradrenalina, a adrenalina, a melatonina e também a tiramina. Os IMAO-B, pelo contrário, inibem a monoaminoxidase do tipo B, responsável principalmente pela metabolização da feniletilamina, que estimula a libertação de dopamina, embora a própria dopamina seja igualmente oxidada tanto pela monoaminoxidase A como pela B (Fasipe, 2018).

É precisamente pela ação da monoaminoxidase de tipo A sobre a tiramina que os IMAO-A acarretam numerosas interações alimentares e medicamentosas. Uma vez que a monoaminoxidase A, também presente no intestino, é inibida, grandes quantidades de tiramina, (presente em certos queijos e bebidas alcoólicas) podem ser absorvidas, provocando episódios hipertensivos graves (Ansseau, 1988). De facto, a tiramina, neurotransmissor derivado da

tirosina, está implicada na constrição dos vasos sanguíneos, aumentando assim a pressão arterial (Almeida et al., 2025).

Os IMAO-B, por sua vez, foram aprovados sem restrições alimentares, exceto em doses muito elevadas. Em comparação com os antigos IMAO não seletivos, os IMAO-A são, contudo, considerados mais seguros, pela sua reversibilidade e seletividade (Fasipe, 2018).

1.2.2.2.3. Os antidepressivos de segunda geração

Os antipsicóticos atípicos atuam principalmente através do bloqueio intenso de determinados recetores da serotonina e do bloqueio fraco de recetores da dopamina (Fasipe, 2018).

Entre os novos antidepressivos denominados de segunda geração, destacam-se os inibidores seletivos da recaptação da serotonina, indicados como primeira escolha no caso de episódios depressivos major (Pharmacomédicale, 2025).

O seu mecanismo de ação assenta essencialmente na inibição do transportador de recaptação da serotonina (SERT). Apresentam grande afinidade pelos transportadores de recaptação de monoaminas, como a serotonina e a noradrenalina, mas não pelos recetores da histamina ou da acetilcolina, o que se traduz em menos efeitos anticolinérgicos e, consequentemente, menos efeitos adversos do que os ATC (Fasipe, 2018).

Os ISRS podem ser classificados segundo a sua potência inibitória sobre a recaptação da serotonina e a sua seletividade relativamente a esta, em comparação com a sua atividade sobre a noradrenalina (Lôo et al., 2004a).

O seu funcionamento explica-se, mais precisamente, por uma ativação progressiva da neurotransmissão serotoninérgica em várias regiões cerebrais. Esta desinibição retardada surge após a dessensibilização dos recetores de serotonina 5-HT_{1A} e 5-HT_{1B}. Em resumo, após o bloqueio dos transportadores de recaptação, a serotonina acumula-se na região somatodendrítica, isto é, a região perinuclear do neurónio, mas não na região pré-sináptica, onde a acumulação é necessária para transmitir o influxo nervoso. Assim, quando os ISRS são administrados por um período prolongado, o aumento da concentração de serotonina na região somatodendrítica torna-se sustentado, o que acaba por dessensibilizar os recetores 5-HT_{1A}

dessa zona. Com a diminuição da sensibilidade dos recetores, a inibição do influxo nervoso é reduzida e, consequentemente, a libertação de serotonina aumenta a nível sináptico, permitindo a transmissão dos sinais elétricos (Fasipe, 2018).

Diversas evidências demonstraram que os ISRS apresentam menos efeitos adversos do que os ATC. De facto, causam menos sedação, menor cardiotoxicidade e menos efeitos anticolinérgicos, o que os torna antidepressivos muito eficazes e mais seguros (Rickels & Schweizer, 1990).

Outra categoria de inibidores da recaptação da serotonina, igualmente relevante como primeira linha de tratamento, é a dos inibidores da recaptação da serotonina e da noradrenalina (Pharmacomédicale, 2025). As propriedades farmacológicas dos IRSN variam em função da dose: em doses baixas, comportam-se essencialmente como ISRS; em doses intermédias, inibem também a recaptação da noradrenalina; e, em doses elevadas, exercem uma ligeira inibição da recaptação da dopamina. São moléculas quimicamente heterogéneas, com muito menor afinidade para outros recetores em comparação com os antidepressivos tricíclicos, o que também os torna mais seguros (Fasipe, 2018).

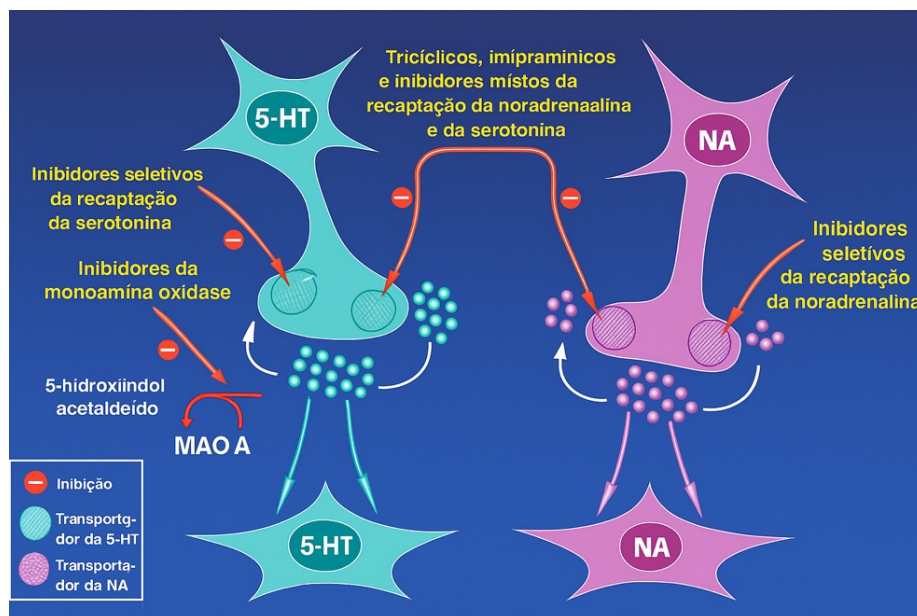


Figura 6. Esquema resumido dos mecanismos de ação dos diferentes antidepressivos (adaptado de Pharmacomédicale, 2024).

1.2.2.3. Farmacocinética dos antidepressivos

É relevante monitorizar as concentrações plasmáticas dos antidepressivos, uma vez que, para a mesma dose administrada, os níveis sanguíneos em estado de equilíbrio podem variar significativamente entre indivíduos, e até no mesmo paciente ao longo do tempo (Lôo et al., 2004c). Esta variabilidade observada na resposta aos antidepressivos explica-se por fatores fisiológicos, como o sexo ou a idade, mas também pela inibição das enzimas do citocromo P450. Vários estudos mostram que homens e mulheres não reagem da mesma forma às diferentes classes de antidepressivos: por exemplo, os homens apresentariam melhor resposta aos antidepressivos tricíclicos imipramínicos (Pharmacomédicale, 2025). Contudo, cada classe de antidepressivos possui geralmente características farmacocinéticas relativamente homogêneas (Lôo et al., 2004c).

A administração dos antidepressivos é feita principalmente por via oral, embora existam casos raros em que a via intravenosa está indicada, quando a via oral não é possível. De forma geral, apresentam boa absorção gastrointestinal. A semivida varia consoante a molécula escolhida: na maioria das moléculas situa-se em torno das 24 horas, o que permite uma administração diária. No entanto, pode variar entre 3 e 8 horas, como no caso do Milnaciprano (antidepressivo da classe dos IRSN), e até atingir 6 a 16 dias no caso da Fluoxetina, pertencente ao grupo dos ISRS (Pharmacomédicale, 2025).

1.2.2.3.1. Os ATC

Os antidepressivos tricíclicos apresentam absorção digestiva rápida e eficaz, com uma taxa de ligação às proteínas plasmáticas elevada (cerca de 90%). Sofrem um efeito de primeira passagem hepática, que resulta na metabolização de grande parte do fármaco em metabolitos ativos e inativos (Lôo et al., 2004c). Contudo, existem flutuações interindividuais significativas na fração livre (Bourin, 1983). Devido à sua ampla difusão tecidual, as concentrações circulantes dos ATC permanecem muito baixas, e a biotransformação é praticamente completa (Lôo et al., 2004). Além disso, possuem semividas geralmente longas e eliminação predominantemente hepática. Após administração oral, os seus efeitos periféricos podem surgir apenas 1 a 2 horas depois (Bourin, 1983).

1.2.2.3.2. Os novos antidepressivos

Os novos antidepressivos constituem um grupo heterogêneo de moléculas com propriedades farmacocinéticas distintas (DeVane, 1994). A sua absorção é, por vezes, menos rápida, em particular nos inibidores seletivos da recaptção da serotonina. A magnitude do efeito de primeira passagem hepática permanece frequentemente pouco conhecida. Estes fármacos utilizam as mesmas vias metabólicas que os antidepressivos mais antigos, desmetilação, hidroxilação e oxidação, mas, em geral, o seu metabolismo é completo, com poucos metabolitos ativos, ao contrário dos tricíclicos. Ligam-se às proteínas plasmáticas em mais de 75%. A eliminação é principalmente renal, mas também fecal. As semividas variam amplamente, de muito curtas a prolongadas (Lôo et al., 2004c).

Estes novos antidepressivos apresentam grande variabilidade das concentrações em estado de equilíbrio, comparável à dos tricíclicos. No entanto, o seu perfil de toxicidade, sendo mais favorável, torna esta variabilidade menos problemática. Além disso, não foi demonstrada uma relação clara entre concentrações plasmáticas e eficácia terapêutica, e níveis muito variáveis parecem ter pouca influência na ocorrência de efeitos adversos (DeVane, 1994).

1.2.2.3.3. Especificidades dos ISRS

Os inibidores seletivos da recaptção da serotonina distinguem-se pelo facto de inibirem as enzimas hepáticas do citocromo P450. Esta característica explica o seu elevado risco de interações medicamentosas, sobretudo com ATC, benzodiazepinas ou anticonvulsivantes como as carbamazepinas (Bourin, 1983).

O sistema enzimático hepático do CYP450 é responsável pelas principais transformações metabólicas dos ATC e de muitos outros medicamentos. Assim, quando os ISRS são prescritos em associação com ATC, a inibição do CYP450 reduz a metabolização destes últimos, podendo elevar as suas concentrações a níveis tóxicos. Algumas isoenzimas do CYP450 podem ainda ter a sua atividade induzida por substâncias como a nicotina, exigindo, nesses casos, o aumento da posologia de certos medicamentos (Lôo et al., 2004c).

Cada ISRS inibe pelo menos uma das enzimas do CYP450, motivo pelo qual o conhecimento das suas características farmacocinéticas é essencial para definir posologias adequadas e prevenir interações medicamentosas potencialmente graves (DeVane, 1994).

1.2.2.4. Classificação terapêutica dos antidepressivos

A função principal de um antidepressivo, ponto comum a todas estas moléculas, é a sua capacidade de melhorar o humor depressivo no prazo de 15 dias a algumas semanas (Lôo et al., 2004a).

Contudo, para além da sua ação sobre o humor, tratam-se de fármacos com efeito em sintomas não específicos da depressão, como a ansiedade ou a inibição. Assim, distinguem-se duas grandes categorias de antidepressivos: os psicoestimulantes (ou psicoatónicos ou desinibidores) e os sedativos (ou ansiolíticos). Estes efeitos podem manifestar-se logo no primeiro dia de tratamento, permitindo uma melhoria inicial e parcial dos sintomas, independentemente da atividade antidepressiva (Ansseau, 1988).

Os antidepressivos com efeito sedativo estão recomendados em casos de depressão marcada por forte componente ansioso ou agitado, enquanto os antidepressivos psicoatónicos são mais adequados às formas de depressão dominadas pela astenia e pela inibição psicomotora. Além disso, alguns estudos sugerem que as depressões com tristeza profunda, perturbações do comportamento alimentar e do sono, e tendência suicidária, respondem melhor aos antidepressivos serotoninérgicos, tendo em conta os baixos níveis de determinados catabolitos da serotonina encontrados no líquido cefalorraquidiano de pacientes deprimidos suicidas. Por outro lado, as depressões com fadiga e inibição psicomotora reagiriam melhor aos antidepressivos noradrenérgicos (Lôo et al., 2004a).

1.2.2.4.1. Os ATC

Os antidepressivos tricíclicos são considerados intermediários ou medianos, uma vez que apresentam simultaneamente propriedades sedativas e inibitórias, mas de intensidade moderada. Assim, consoante o indivíduo, podem revelar-se predominantemente sedativos ou estimulantes (Lôo et al., 2004a).

Atualmente, os tricíclicos estão sobretudo reservados a casos de depressão resistentes a antidepressivos mais comuns, como os ISRS ou os IRSN. O seu uso diminuiu consideravelmente devido à menor tolerabilidade, à utilização mais complexa e à toxicidade potencialmente fatal em caso de sobredosagem. Os ATC são igualmente indicados no

tratamento das dores neuropáticas e crónicas, bem como na enurese (perturbações do controlo urinário noturno) e na insónia (Fasipe, 2018).

Entre os ATC mais utilizados encontram-se a amitriptilina, a clomipramina e a imipramina. Podem ser prescritos em dores neuropáticas periféricas em adultos. A clomipramina e a amitriptilina são também utilizadas no tratamento da enurese em crianças a partir dos 6 anos. A clomipramina possui ainda indicações no tratamento das perturbações obsessivo-compulsivas, enquanto a amitriptilina é frequentemente prescrita para tratar enxaquecas e cefaleias em adultos. Em todo o caso, são medicamentos de segunda linha (Pharmacomédicale, 2025).

1.2.2.4.2. Os antidepressivos IMAO

Pertencem ao grupo dos antidepressivos psicoatónicos (Lôo et al., 2004a). Contudo, são considerados fármacos de último recurso (Pharmacomédicale, 2025).

Embora particularmente eficazes no tratamento da depressão atípica, da doença de Parkinson e de outras perturbações, entre os RIMA (inibidores reversíveis da monoaminoxidase A), apenas a moclobemida está atualmente aprovada pela FDA (EUA) e utilizado internacionalmente. Os primeiros IMAO clássicos deixaram de ser amplamente utilizados devido à sua menor segurança em comparação com os seletivos, e apenas três IMAO-B permanecem aprovados pela FDA nos EUA, por não exigirem restrições alimentares significativas (Fasipe, 2018).

1.2.2.4.3. Os antidepressivos ISRS

Constituem uma categoria de fármacos muito popular devido às suas numerosas vantagens. São de fácil utilização, seguros em caso de sobredosagem, geralmente bem tolerados e de custo reduzido, uma vez que estão disponíveis em formulações genéricas. O seu maior benefício, contudo, reside no amplo espectro de aplicações terapêuticas. Para além da sua ação antidepressiva, possuem um perfil terapêutico diversificado. Demonstraram eficácia em vários casos: perturbação de pânico, perturbações de ansiedade generalizada, perturbações obsessivo-compulsivas e bulimia. Resultados promissores foram também observados em fobia social, perturbação de stress pós-traumático (PTSD), transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM),

enxaquecas, distímia e outras perturbações (Fasipe, 2018). A distímia corresponde a uma forma de depressão ligeira (Griffiths et al., 2000).

Tal como os tricíclicos, são classificados como intermediários na classificação terapêutica bipolar, isto é, simultaneamente psicoatónicos e sedativos, dependendo do contexto de administração (Lôo et al., 2004).

1.2.2.4.4. Os antidepressivos IRSN

São também utilizados em primeira linha, destacando-se a duloxetina, o milnaciprano e a venlafaxina como os mais prescritos (Pharmacomédicale, 2025). Tal como os ISRS e os ATC, são considerados antidepressivos intermediários (Lôo et al., 2004c).

Estão indicados sobretudo nas perturbações depressivas major, mas possuem igualmente outras indicações, nomeadamente no tratamento da dor crónica, como nas neuropatias ou na fibromialgia. O milnaciprano, utilizado há vários anos na Europa contra a depressão, foi aprovado nos EUA para o tratamento da fibromialgia. Os IRSN são também utilizados em perturbações de ansiedade generalizada, na incontinência urinária de esforço e para controlar os sintomas vasomotores da menopausa (Fasipe, 2018). A venlafaxina apresenta ainda eficácia em fobia social (ansiedade social) e perturbação de pânico com ou sem agorafobia (Pharmacomédicale, 2025).

2. Efeitos adversos das benzodiazepinas e dos antidepressivos na saúde oral

2.1. Xerostomia e Hipossalialia

2.1.1. Importância da saliva na proteção da cavidade oral

2.1.1.1. Generalidades sobre a saliva

A saliva é um fluido produzido maioritariamente pelas glândulas parótidas, submandibulares e sublinguais, mas também por centenas de pequenas glândulas salivares minor, distribuídas por toda a cavidade oral. Todas estas glândulas são inervadas tanto pelo sistema nervoso parassimpático como pelo simpático. No seu conjunto, a produção diária de saliva atinge cerca de um litro, com fluxos que podem variar até 50% em função do ritmo circadiano. Além disso, o fluxo salivar pode ser classificado em duas categorias: não estimulado, isto é, o fluxo em repouso, e estimulado, ou seja, quando um fator externo atua sobre as secreções (Guggenheimer & Moore, 2003).

A saliva é um fluido muito diluído, composto por 99,5% de água, 0,3% de proteínas e 0,2% de substâncias inorgânicas (Zhang et al., 2022). Apesar da sua elevada componente aquosa, trata-se de um fluido não newtoniano, ou seja, cuja viscosidade diminui quando o cisalhamento aumenta. Esta propriedade permite que se espalhe por todas as superfícies orais e, sobretudo, que se mantenha nelas sem ser eliminada rapidamente (Carpenter, 2013). É composta por diferentes eletrólitos, como potássio, bicarbonato, sódio, fosfato, cálcio ou magnésio, bem como por numerosas proteínas, enzimas, mucinas, imunoglobulinas e até compostos azotados, como a ureia e o amónio. Em consequência, corresponde a uma secreção exócrina simultaneamente serosa e mucosa (Humphrey & Williamson, 2001).

A saliva desempenha um papel fundamental na manutenção da saúde oral, não apenas facilitando funções essenciais como a lubrificação, a mastigação e a perceção do sabor, mas também contribuindo ativamente para a prevenção de infeções orais e de cárie dentária. A sua composição complexa confere-lhe propriedades físico-químicas que permitem, entre outros, um efeito tampão crucial na regulação do pH oral. Esta capacidade tampão, associada à sua riqueza em iões cálcio e fosfato, desempenha um papel estratégico tanto na prevenção como na remineralização das lesões iniciais de cárie. Ao manter uma humidade constante sobre os

dentes e mucosas, a saliva atua como fluido de limpeza, proteção e remineralização, assegurando um equilíbrio essencial à estabilidade do ambiente oral (Bolla et al., 2017).

2.1.1.2. Capacidade tampão da saliva

Quando uma solução apresenta uma boa capacidade tampão, isso significa que pode neutralizar uma certa quantidade de ácido ou base sem provocar uma alteração significativa do pH. Em resumo, corresponde a uma medida da estabilidade do pH de uma solução após a adição de um ácido ou base forte (Aquaportail, 2020).

De modo geral, o pH salivar situa-se entre 6 e 7, ou seja, ligeiramente ácido, e é mantido estável graças à sua capacidade tampão. Distinguem-se três tipos de sistemas tampão salivares: o tampão bicarbonato, o tampão fosfato e a ureia, todos contribuindo para a capacidade tampão da saliva (Humphrey & Williamson, 2001).

2.1.1.3. Proteção contra a cárie dentária

A cárie dentária é uma doença multifatorial que envolve principalmente três fatores: a presença de bactérias cariogênicas, como os *Streptococcus mutans* e os *Lactobacillus*; a ingestão de hidratos de carbono fermentescíveis; e a capacidade de defesa do indivíduo, ou seja, a sua capacidade de neutralizar a acidez produzida por estas bactérias. Estas são acidogênicas, dado que metabolizam açúcares por fermentação láctica, mas também acidófilas, pois apresentam crescimento ideal em meio ácido. A sacarose, por exemplo, é considerada altamente cariogénica, uma vez que as bactérias da placa dentária o fermentam facilmente em ácidos orgânicos, como o ácido láctico, diminuindo o pH da cavidade oral (Fioretti & Haïkel, 2010).

Como consequência, quando as bactérias orais reduzem o pH da cavidade oral, inicia-se um processo de desmineralização do esmalte, conduzindo à formação de cárie dentária (Lakshmi Bolla, Associate Professor et al., 2017). Cerca de quinze minutos após a ingestão de hidratos de carbono, o pH atinge o seu nível mais baixo. No entanto, se não ocorrer nova ingestão, regressa progressivamente ao seu valor basal graças ao poder tampão da saliva (Humphrey & Williamson, 2001).

2.1.1.4. Outras propriedades da saliva

São sobretudo os diversos componentes da saliva que lhe conferem estas propriedades essenciais. De facto, as imunoglobulinas, enzimas e proteínas, exercem ação antibacteriana. O cálcio, o fosfato e certas proteínas modulam o processo de mineralização e remineralização do esmalte (Humphrey & Williamson, 2001). As mucinas, longas glicoproteínas, contribuem para o comportamento viscoelástico da saliva. Ao agregarem-se, conferem-lhe a sua natureza viscosa (Carpenter, 2013). Além disso, modulam a adesão de microrganismos aos tecidos, exercendo assim uma ação antibacteriana (Humphrey & Williamson, 2001). Entre os diferentes componentes antimicrobianos, a imunoglobulina A é o principal anticorpo presente na saliva. Embora a difusão de imunoglobulinas na saliva seja reduzida, estas podem ainda assim desempenhar um papel em situações de inflamação ou doença. Finalmente, a saliva encontra-se em constante movimento, fator igualmente importante no processo de eliminação bacteriana (Carpenter, 2013).

2.1.2. Indução da xerostomia

2.1.2.1. Generalidades sobre a xerostomia

A xerostomia corresponde a uma queixa subjetiva de boca seca por parte dos indivíduos. Esta pode resultar, ou não, de uma diminuição real da produção de saliva (Guggenheimer & Moore, 2003). A redução objetiva do fluxo salivar é, por sua vez, designada por hipossalialia. Nos casos em que a xerostomia é acompanhada de hipossalialia, o risco de patologia oral, nomeadamente de cárie dentária, encontra-se aumentado. Contudo, os estudos sugerem que não existe uma associação obrigatória entre ambas, o que indica a existência de outros mecanismos fisiológicos mais complexos na origem da sensação de boca seca (Nederfors et al., 1997).

Considera-se que um fluxo salivar estimulado é baixo quando se situa entre 0,7 e 1,0 mL/min, ao passo que se fala em hipossalialia quando a produção de saliva é inferior a 0,7 mL/min (de Almeida et al., 2008).

Vários estudos relataram uma taxa de xerostomia nas populações avaliadas entre 17 % e 29% (Guggenheimer & Moore, 2003). No estudo de prevalência de sintomas percebidos de boca seca numa população adulta sueca, de Nederfors, Isaksson, Mörnstad e Dahllöf, a prevalência estimada de xerostomia na amostra de 3313 participantes foi de 21,3 % nos homens

e 27,3 % nas mulheres. Observou-se uma prevalência mais elevada nos idosos e, sobretudo, nos indivíduos sob farmacoterapia contínua (32,1 % nos medicados vs. 16,9 % nos não medicados). Assim, este estudo permite concluir que, independentemente da idade, as mulheres são mais afetadas por xerostomia do que os homens, inclusive entre os indivíduos em tratamento. Além disso, este sintoma apresenta forte associação com a idade e com a farmacoterapia (Nederfors et al., 1997).

Com efeito, o cenário mais frequente de xerostomia reportado está associado ao uso de fármacos xerostomiantes. Diversos medicamentos frequentemente prescritos, pertencentes a vários grupos farmacológicos, têm sido implicados no aparecimento de xerostomia como efeito adverso. Entre estes contam-se numerosos antidepressivos — inibidores seletivos da recaptação da serotonina, antidepressivos tricíclicos, inibidores da monoaminoxidase e antidepressivos atípicos —, bem como muitos sedativos e ansiolíticos amplamente utilizados, responsáveis por sintomas de xerostomia (Guggenheimer & Moore, 2003).

2.1.2.2. Xerostomia induzida por antidepressivos e benzodiazepinas

Num estudo australiano envolvendo vários psicotrópicos, entre os 23 antidepressivos testados em doentes, quase todos (96 %) induziram xerostomia. No caso dos ansiolíticos, a xerostomia foi igualmente o efeito adverso mais comum, reportado em 75 % dos casos (Cockburn et al., 2017).

Existem diferentes mecanismos capazes de explicar a xerostomia induzida por fármacos, embora, com muita frequência, a causa principal seja a ação anticolinérgica da molécula (Scully, 2003). Ainda assim, o mecanismo exato pelo qual estas substâncias psicotrópicas induzem hipossaliva, xerostomia ou alterações da composição salivar permanece, até hoje, incompletamente esclarecido. Tal complexidade decorre, nomeadamente, do envolvimento de numerosos recetores de substâncias endógenas na regulação do débito e da composição da saliva (de Almeida et al., 2008).

2.1.2.2.1. Generalidades sobre a acetilcolina

A acetilcolina é um neurotransmissor com múltiplas funções importantes no cérebro e nos sistemas orgânicos do corpo humano. Atua como mensageiro químico entre neurónios ou entre neurónios e outras células (por exemplo, células musculares), nas quais desempenha um

papel fundamental na ativação muscular. Permite também a transmissão de sinais entre neurónios e células de tecidos glandulares. Os tecidos do organismo que possuem recetores sensíveis à acetilcolina são designados colinérgicos. Existem, porém, substâncias anticolinérgicas que interferem com a ação da acetilcolina nos tecidos (Sam & Bordoni, 2023).

Existem dois grandes tipos de recetores para a acetilcolina: recetores muscarínicos e recetores nicotínicos (Picciotto et al., 2012). São os recetores muscarínicos que se localizam nos órgãos efetores do sistema parassimpático, mediando os sinais colinérgicos para estes (Javelot et al., 2021). Os recetores muscarínicos da acetilcolina compreendem cinco subtipos distintos. Embora as funções fisiológicas específicas de cada subtipo ainda não estejam totalmente esclarecidas, sabe-se que os recetores muscarínicos M3 são responsáveis pela neurotransmissão colinérgica parassimpática dirigida às glândulas salivares (Scully, 2003).

Alguns destes recetores estão acoplados a proteínas G e outros à fosfolipase C. Assim, a acetilcolina, pela sua ação sobre a fosfolipase C, aumenta as secreções glandulares digestivas, brônquicas, cutâneas e lacrimais, conduzindo consequentemente a salivação abundante (Allain, 2016).

Deste modo, a maioria dos fármacos que reduzem o fluxo salivar exerce o seu efeito ao competir com a ação da acetilcolina na junção efetora parassimpática. Esta inibição é, na maior parte das vezes, mediada pelo recetor muscarínico M3 (Seymour & Rudralingham, 2008).

2.1.2.2.2. Efeitos anticolinérgicos

A maioria dos fármacos com efeitos anticolinérgicos é, na realidade, quase exclusivamente antimuscarínica, atuando em oposição ao sistema parassimpático (Javelot et al., 2021).

Benzodiazepinas

No que respeita às benzodiazepinas, as interações funcionais entre os sistemas GABAérgico e colinérgico do sistema nervoso central estão estabelecidas há muito tempo. As benzodiazepinas podem reduzir a libertação de acetilcolina, contribuindo, assim, para efeitos de tipo anticolinérgico (Javelot et al., 2021). No entanto, benzodiazepinas como o lorazepam ou o alprazolam não possuem afinidade pelos recetores muscarínicos. O seu efeito semelhante

ao dos agentes anticolinérgicos resulta, por exemplo, da potenciação do sistema inibitório GABA (Chew et al., 2008).

Antidepressivos

No caso dos antidepressivos, as diferentes categorias exercem efeitos anticolinérgicos de forma mais ou menos acentuada. Ao inibir a ação da acetilcolina sobre os recetores muscarínicos de tipo M3, estes medicamentos induzem uma redução do fluxo salivar. Esta inibição favorece a predominância da estimulação simpática, conduzindo à produção de uma saliva mais viscosa e menos abundante (de Almeida et al., 2008).

Os antidepressivos tricíclicos são particularmente identificados como fármacos fortemente indutores de efeitos anticolinérgicos. Todos os imipramínicos disponíveis no mercado apresentam, em geral, um marcado efeito anticolinérgico (Javelot et al., 2021). Por exemplo, segundo o estudo de Ship et al. (2002), dois antidepressivos tricíclicos (amitriptilina e dotiepina) reduziram em mais de 50% o fluxo salivar parotídeo estimulado, além de provocarem alterações significativas na composição da saliva (Ship et al., 2002).

A inibição direta dos recetores muscarínicos por estes fármacos conduz igualmente a uma diminuição da concentração de sódio e a um aumento da concentração de potássio na saliva (Einhorn et al., 2020).

Nas outras categorias de antidepressivos, este efeito é menos evidente (Javelot et al., 2021). Ainda assim, a maioria dos inibidores seletivos da recaptação da serotonina, como Fluoxetina, Paroxetina, Sertralina ou Citalopram, está associada a uma redução do fluxo salivar e a alterações na sua composição, ainda que em menor grau (de Almeida et al., 2008).

Os agentes bloqueadores dos recetores adrenérgicos alfa e beta podem, por sua vez, provocar alterações na secreção proteica das glândulas salivares, mais do que no volume do fluido secretado (Ship et al., 2002).

No caso dos antidepressivos tricíclicos, deve ainda ser considerada uma diferença de resposta em função do sexo. De facto, as mulheres apresentam uma síntese de serotonina mais baixa, o que as torna mais sensíveis do que os homens aos estados depressivos associados à

diminuição do triptofano, precursor da serotonina; consequentemente, os ATC revelam-se menos eficazes (Einhorn et al., 2020).

2.1.2.2.3. Outros mecanismos dos antidepressivos e das benzodiazepinas na indução da xerostomia

Dado que múltiplas classes de fármacos estão implicadas na indução da xerostomia, outros mecanismos podem também intervir. Estes incluem interações com recetores $\alpha 1A$, $\beta 1$, histamina H_2 , a via de sinalização da adenosina monofosfato cíclico (AMPC) e da proteína cinase A, o recetor NK1, a proteína cinase C, bem como o GABA (Seymour & Rudralingham, 2008).

Nas glândulas salivares, existem vários recetores não muscarínicos para substâncias endógenas. Isto sugere que podem constituir um alvo potencial para muitos fármacos, e não apenas para os de efeito anticolinérgico. Com efeito, os recetores $\alpha 1A$ -adrenérgico, $\beta 1$ -adrenérgico, M_3 muscarínico, H_2 histamínico, entre outros, participam no processo de exocitose da saliva através da via AMPC–proteína cinase A. Adicionalmente, os recetores NK1 (da substância P, acoplados à proteína G) e M_3 intervêm na via do diacilglicerol–proteína cinase C. Por fim, o GABA e as benzodiazepinas influenciam a redução da secreção líquida e da libertação de amilase salivar normalmente induzida por substâncias que estimulam a secreção (Scully, 2003).

Benzodiazepinas

As benzodiazepinas induzem uma redução do fluxo salivar tanto por ação direta sobre recetores localizados nas glândulas salivares, como por modulação indireta através da ativação de recetores centrais das benzodiazepinas (de Almeida et al., 2008).

Estudos em células acinosas da glândula parótida de ratos demonstraram a presença de GABA, juntamente com as suas enzimas de síntese e metabolismo. Além disso, recetores periféricos das benzodiazepinas foram identificados com sucesso nas glândulas salivares (Okubo & Kawaguchi, 1998).

A administração de diazepam e clonazepam provocou uma diminuição significativa da secreção salivar estimulada em ratos *in vivo*, evidenciada pelo uso de capilares inseridos nos

canais excretores parotídeos. In vitro, estas benzodiazepinas aumentaram o influxo de cloro e inibiram o seu efluxo nas células acinosas parotídeas. Esta acumulação intracelular de Cl^- altera os processos de secreção, dificultando o transporte de água do polo basal para o polo apical das células. Este efeito é potenciado pelo GABA e pelos seus agonistas.

A desnervação das fibras nervosas simpáticas e parassimpáticas que inervam as glândulas submandibulares conduziu a uma redução da imunorreatividade ao GABA nestas estruturas. Estes resultados sugerem uma correlação estreita entre o sistema GABAérgico glandular e o sistema nervoso autónomo. No conjunto, estas observações apoiam fortemente a hipótese de que o GABA exerce uma ação direta sobre as glândulas salivares através dos seus recetores, contribuindo para a inibição da secreção salivar (Okubo & Kawaguchi, 2010).

Antidepressivos

Alguns antidepressivos bloqueiam os recetores α -adrenérgicos (da noradrenalina), o que pode igualmente conduzir a uma diminuição do fluxo salivar e a alterações da sua composição. Como estes fármacos atuam diretamente no sistema nervoso central, induzem também modificações salivares através de recetores serotoninérgicos, com efeitos indiretos sobre as glândulas salivares (de Almeida et al., 2008).

É o caso dos antidepressivos tricíclicos que, para além de bloquearem recetores colinérgicos, inibem também recetores histamínicos e $\alpha 1$ -adrenérgicos, provocando *secura oral*. De acordo com estudos realizados sobre saliva parotídea estimulada em indivíduos saudáveis, a redução do fluxo salivar foi significativa nos pacientes tratados com ATC, ao passo que as alterações não foram relevantes nos tratados com ISRS. Estima-se que 27 % dos doentes tratados com ATC apresentem *secura oral*, constituindo esta um efeito persistente da terapêutica com imipramina e os seus derivados (Scully, 2003).

Além disso, os ATC alteram os componentes salivares, como as proteínas totais, a α -amilase, as glicoproteínas, o cálcio e o potássio (de Almeida et al., 2008). Outros estudos demonstraram uma redução significativa da concentração de sódio [Na^+] e um aumento da de potássio [K^+] (Scully, 2003).

Segundo Kopittke et al. (2005), a xerostomia foi mais marcada em pacientes sob imipramina, em comparação com aqueles medicados com outros antidepressivos, como os

ISRS ou os IMAO. De facto, a imipramina reduz a salivação, enquanto a Fluoxetina e a moclobemida revelam apenas uma tendência para a diminuição do fluxo salivar (Kopittke et al., 2005).

Isto explica-se pelo facto de os antidepressivos de nova geração, como os ISRS ou os IRSN, serem mais específicos, com menos efeitos adversos, dado que ativam menos recetores indesejados, como os da histamina ou da acetilcolina (Scully, 2003).

O mecanismo de ação dos antidepressivos e das benzodiazepinas na hipossalialia assenta também num efeito simpatomimético, que aumenta a viscosidade da saliva. Os efeitos são dependentes da dose, sujeitos à sensibilidade individual e intensificam-se com a idade. As consequências infecciosas e tróficas destes psicotrópicos resultam igualmente das alterações qualitativas na secreção salivar, principalmente da diminuição do pH. De facto, estes fármacos contribuem para a acidificação da saliva (Muster et al., 2005).

2.1.3. Problemas associados à xerostomia

A xerostomia pode conduzir ao aparecimento de várias complicações clínicas, tais como secura das mucosas orais, alterações da deglutição e da fonação, bem como uma suscetibilidade acrescida a infeções orais, nomeadamente candidíase, cárie dentária, gengivite e mucosites (de Almeida et al., 2008).

2.1.3.1. Efeitos dentários

2.1.3.1.1. Aumento do risco de cárie dentária

Quando a hipofunção salivar é persistente, o sistema salivar torna-se incapaz de restaurar o pH oral e de regular as populações bacterianas. Este desequilíbrio cria um ambiente propício à colonização por microrganismos cariogénicos e, consequentemente, à desmineralização do esmalte, o que resulta num risco acrescido de desenvolvimento de cáries tanto primárias como recorrentes (Ship et al., 2002).

Com efeito, uma das complicações mais frequentes e clinicamente relevantes da xerostomia é o risco elevado de desenvolver lesões cariosas. Observam-se, nomeadamente, cáries rampantes, bastante típicas da diminuição do fluxo salivar, bem

como cáries cervicais (Guggenheimer & Moore, 2003) e ainda cáries radiculares, relativamente comuns. O efeito cariogénico da redução do fluxo salivar resulta sobretudo da diminuição da capacidade tampão protetora induzida por esta redução (Seymour & Rudralingham, 2008).



Figura 7. Radiografia de paciente com xerostomia e cáries cervicais rampantes (extraído de Guggenheimer, 2003).

Estas cáries dentárias são progressivas, invasivas e destrutivas, mas frequentemente pouco dolorosas. Associam-se a distrofia pulpar, com dentina porosa e friável, geralmente seguida de desintegração da coroa (Muster et al., 2005).

Além disso, a diminuição da salivação induz uma menor eliminação mecânica dos agentes patogénicos através dos péptidos antibacterianos e das mucinas, comprometendo assim a proteção dentária conferida por estes componentes (Gerdin et al., 2005). As proteínas e os eletrólitos salivares, habitualmente responsáveis por inibir os microrganismos patogénicos e tamponar os ácidos da cavidade oral, encontram-se reduzidos. A ausência de irrigação oral dificulta igualmente a eliminação rápida de restos alimentares, sobretudo de açúcares e ácidos (Guggenheimer & Moore, 2003).

Verifica-se que a taxa de desmineralização do esmalte dentário parece estar correlacionada com o efeito dos medicamentos sobre o fluxo salivar não estimulado. Um fluxo salivar não estimulado inferior ou igual a 0,16 mL/min constitui um indicador fiável do risco de lesões cariosas (Seymour & Rudralingham, 2008).

A xerostomia pode ainda ser responsável por alterações mastigatórias e deglutitórias. Associada à sensação persistente de boca seca, leva frequentemente os pacientes a privilegiar alimentos de textura mole, muitas vezes ricos em açúcares fermentescíveis, com elevado potencial cariogénico. Alguns recorrem mesmo a consumo repetido e excessivo de guloseimas ou bebidas açucaradas, na tentativa de estimular a secreção salivar e aliviar a sensação de secura oral, agravando assim o risco de desenvolvimento de cáries (Guggenheimer & Moore, 2003).

O risco de lesão das estruturas dentárias e de desenvolvimento de cáries graves aumenta significativamente quando os pacientes estão sob polimedicação com três ou mais fármacos xerogénicos (Seymour & Rudralingham, 2008).

2.1.3.1.2. Pacientes portadores de próteses

Nos pacientes edêntulos portadores de próteses removíveis, a diminuição do fluxo salivar associa-se frequentemente a desconforto e a problemas de retenção. De facto, observa-se uma menor retenção protética, com impacto negativo na mastigação, deglutição, fonação e aporte nutricional. Adicionalmente, os tecidos orais secos tornam-se mais frágeis e propensos ao aparecimento de lesões traumáticas, sobretudo nos portadores de próteses, devido à ausência de lubrificação normalmente assegurada pelas proteínas salivares. As alterações da fonação e da função mastigatória podem comprometer as interações sociais e levar alguns pacientes a afastarem-se das atividades sociais (Guggenheimer & Moore, 2003).

2.1.3.2. Efeitos sobre as mucosas

Para além de comprometer a proteção dentária, a perda de saliva afeta igualmente a proteção dos tecidos moles (Gerdin et al., 2005).

Embora a xerostomia induzida por fármacos não tenha demonstrado impacto significativo na prevalência ou expressão das doenças periodontais, exerce, contudo, um efeito importante sobre a mucosa oral. De facto, os pacientes tornam-se mais suscetíveis a

desenvolver infecções orais, particularmente aquelas causadas pelo fungo *Candida albicans*, tais como candidíase ou queilite angular. Além disso, apresentam risco aumentado de desenvolvimento de ulcerações da mucosa ou de leucoplasias (Seymour & Rudralingham, 2008).

As infecções por *Candida* caracterizam-se por eritema da mucosa oral, presença de depósitos esbranquiçados de aspecto cremoso aderentes às superfícies mucosas, bem como por fissuras inflamatórias nas comissuras labiais, conhecidas como queilite (Guggenheimer & Moore, 2003). As infecções fúngicas podem também manifestar-se sob a forma de língua pilosa negra e, em todos os casos, provocar sensação de ardor ou de picadas (Muster et al., 2005).



Figura 8. Fotografia de paciente com candidíase oral em toda a cavidade oral (extraído de Dock Check, 2011).



Figura 9. Fotografia de paciente com candidíase oral localizada na língua (extraído de Laboratoire Medident, 2020).

Com efeito, os antidepressivos tricíclicos, assim como alguns ISRS, como a Fluoxetina, podem causar uma alteração da mucosa oral conhecida como língua pilosa negra. Trata-se de uma afetação da língua, caracterizada pelo alongamento das papilas filiformes, com crescimento de aspeto piloso e coloração acastanhada ou negra, em consequência da proliferação de microrganismos cromogénicos (Abdollahi & Radfar 2003).



Figura 10. Fotografia de paciente com língua pilosa negra (extraído de Laboratoire Medident, 2020).

A queilite angular, por sua vez, corresponde a uma condição patológica dos lábios, manifestando-se por inflamação e fissuras cutâneas nos ângulos da boca. Está geralmente associada a uma infeção fúngica e ocorre frequentemente em casos de xerostomia de origem medicamentosa (Abdollahi & Radfar 2003). Localiza-se inicialmente na comissura labial, na junção muco-cutânea, estendendo-se depois à pele. Também é designada por estomatite angular. Clinicamente, apresenta-se sob a forma de eritema, maceração húmida, ulcerações e crostas (Anil et al., 2021).



Figura 11. Fotografias de pacientes com queilite angular (extraído de Anil et al., 2021).

Figura 12. Fotografias de pacientes com queilite angular (extraído de Anil et al., 2021).

À medida que a xerostomia persiste, as observações clínicas da cavidade oral revelam uma língua eritematosa, com aspeto granuloso, pavimentoso ou fissurado, associada a atrofia das papilas filiformes. As mucosas apresentam-se eritematosas e ressequidas e, à palpação, verifica-se aderência das superfícies, em vez de um deslizamento normal sobre os tecidos (Guggenheimer & Moore, 2003).

Alguns estudos destacam ainda o aparecimento de gengivites como efeito adverso dos antidepressivos e das benzodiazepinas (Cockburn et al., 2017). A xerostomia encontra-se indiretamente associada à inflamação gengival pela acumulação de placa bacteriana, que deixa de ser eficientemente eliminada pela saliva (Mizutani et al., 2015).

A gengivite corresponde apenas ao estágio inicial da doença periodontal, caracterizada por gengivas vermelhas e edemaciadas com sangramento. É facilmente tratável; contudo, na ausência de tratamento adequado, pode evoluir para periodontite, com perda óssea dos maxilares (Cleveland Clinic, 2023).

2.1.3.3. Outros efeitos da xerostomia na cavidade oral

Por vezes, os medicamentos responsáveis pela xerostomia podem induzir ou agravar, de forma indireta, problemas de halitose nos pacientes. De facto, esta condição, também designada por hálito fétido, resulta na maioria dos casos de infeções orais ou dentárias (Abdollahi & Radfar 2003).

A disgeusia (alteração do paladar) pode igualmente constituir uma consequência da xerostomia induzida por fármacos. Antidepressivos como as aminas terciárias ou secundárias, bem como a sertralina e a paroxetina (ISRS), podem provocar fantogeusia ou hipogeusia associadas à xerostomia (Muster et al., 2005). A fantogeusia corresponde a uma alucinação gustativa, caracterizada pela perceção de um sabor sem que exista qualquer estímulo real. A hipogeusia, por sua vez, define-se como uma redução da capacidade de perceber os sabores (Malaty & Malaty, 2013).

2.2. Discinesia

2.2.1. Generalidades e definições

As perturbações do movimento constituem síndromes clínicas caracterizados por um aumento ou diminuição dos movimentos voluntários e involuntários, independentemente de qualquer fraqueza muscular ou espasticidade. Incluem, nomeadamente, sintomas extrapiramidais (como a distonia ou a discinesia tardia), bem como um vasto espectro de afeções, tais como tremores, tiques e bruxismo. Embora menos frequentes do que outros efeitos adversos, as perturbações do movimento induzidos por antidepressivos estão documentados e podem conduzir a complicações graves e incapacitantes (Revet et al., 2020).

Alguns psicotrópicos, nomeadamente os antidepressivos, podem afetar os músculos da expressão facial e da mastigação, originando discinesias orofaciais, também designadas por reações extrapiramidais. Estas podem ser agudas ou crónicas; neste último caso são qualificadas como tardias. Segundo alguns estudos, são sobretudo os antidepressivos tricíclicos os mais implicados neste efeito (Seymour & Rudralingham, 2008).

A discinesia tardia corresponde a uma perturbação motora crónica, hiperkinética e frequentemente incapacitante. Trata-se de uma das síndromes tardias mais frequentes após meses ou anos de utilização de psicotrópicos. Manifesta-se por movimentos orofaciais anormais e involuntários, constituindo uma condição grave e, por vezes, permanente (Fagiolini et al., 2025). Estas perturbações musculares afetam sobretudo mulheres e idosos. Embora a discinesia em si não seja dolorosa, pode provocar dores orofaciais secundárias (Abdollahi & Radfar 2003).

Nos pacientes portadores de próteses, esta condição pode ainda ser responsável por traumatismos crónicos ligeiros entre a mucosa e a prótese, devido aos movimentos anómalos dos músculos mastigatórios (Abdollahi & Radfar 2003).

2.2.2. Bruxismo

O bruxismo corresponde a uma atividade repetitiva dos músculos mastigatórios, caracterizada pelo apertar e/ou ranger dos dentes e, por vezes, por movimentos mandibulares. Apresenta duas manifestações circadianas, ou seja, pode ocorrer durante a vigília e durante

o sono (Lobbezoo et al., 2013). Nestes casos, fala-se em bruxismo diurno ou bruxismo noturno, sendo ambos considerados hábitos parafuncionais (Reddy et al., 2014).

Segundo dados epidemiológicos, a associação entre antidepressivos e bruxismo é real, sendo este último resultado de discinesias induzidas pela utilização prolongada de antidepressivos (Revet et al., 2020). De facto, na prática psiquiátrica, fenómenos de bruxismo têm sido reportados como efeitos secundários da administração de psicotrópicos (Tassetti, 2015).

A fisiopatologia do bruxismo parece estar relacionada com alterações do sistema dopaminérgico central. Neste contexto, o aumento dos níveis serotoninérgicos extrapiramidais induzido pelos antidepressivos pode provocar uma inibição indireta das vias dopaminérgicas. Este mecanismo é sustentado pela observação de que a Bupiriona, agonista dos recetores da serotonina, é eficaz no tratamento do bruxismo (Revet et al., 2020).

Historicamente, o bruxismo foi mais frequentemente associado aos ISRS. No entanto, dados recentes demonstram uma correlação mais forte com alguns IRSN, nomeadamente a Venlafaxina e a Duloxetina, e uma relação particularmente elevada com a Vortioxetina, um antidepressivo multimodal introduzido recentemente no mercado (Revet et al., 2020).

O bruxismo acompanhado de ranger dos dentes pode ser responsável por numerosas complicações dentárias, bem como por danos mecânicos. De facto, o ranger dos dentes, associado a movimentos mandibulares exagerados, conduz a diferentes padrões de desgaste dentário (Untu et al., 2020).

2.2.2.1. Complicações associadas ao bruxismo

2.2.2.1.1. Danos dentários

O bruxismo provoca desgaste dos dentes e das superfícies dentárias, podendo em alguns casos conduzir mesmo à fratura dentária ou de restaurações protéticas. Existem várias formas de desgaste dentário:

- Abrasão, considerada fisiológica, pois está relacionada com a interposição de partículas durante a mastigação ou a deglutição de alimentos.

- Erosão, induzida pela ação de ácidos de origem não bacteriana. Os ácidos podem ter origem intrínseca ou extrínseca e provocam uma dissolução química, inicialmente do esmalte e posteriormente da dentina. O refluxo gastroesofágico constitui uma fonte intrínseca de ácidos na cavidade oral, estando frequentemente associado ao bruxismo noturno e sendo indiretamente responsável pela erosão dentária.
- Atrição, que corresponde ao resultado dos contactos dente-dente, tanto oclusais como proximais, e que constitui um desgaste de superfície em dois corpos. O desgaste provocado pelo bruxismo corresponde, na sua maioria, à atrição, observando-se frequentemente uma correspondência entre as duas superfícies antagonistas (Laluque et al., 2014).

Quando o desgaste dentário progride para além do esmalte até expor a dentina, origina hipersensibilidade dentinária e, consequentemente, uma diminuição da função mastigatória devido à dor. Nos casos em que o desgaste dentário é muito severo, podem surgir consequências importantes, tais como patologias pulpares (exposição da polpa após progressão na dentina), desajustes oclusais que provocam alterações funcionais e ainda deterioração estética. Em alguns casos, o tratamento do desgaste dentário severo pode exigir reabilitações orais completas e complexas (Thippanna & Ramu, 2017).

Além disso, o bruxismo constitui também um fator de risco para a longevidade das restaurações e das próteses dento- ou implanto-suportadas. Em pacientes bruxistas, foi reportada uma incidência mais elevada de complicações biomecânicas, com um risco cerca de três vezes superior após a colocação de implantes. No entanto, os dados atuais da literatura permanecem insuficientes para estabelecer uma relação de causalidade direta entre o bruxismo e a falha de implantes (Carra, 2018).

2.2.2.1.2. Danos no periodonto

Segundo alguns estudos, o bruxismo poderá induzir efeitos periodontais através do denominado traumatismo oclusal. Este é definido como uma agressão ao periodonto provocada por forças funcionais ou parafuncionais que causam lesões ao nível do sistema de suporte periodontal, como o ligamento periodontal ou a gengiva aderente. Estas lesões surgem quando as forças oclusais ultrapassam a capacidade adaptativa e reparadora do periodonto. Contudo, os traumatismos periodontais relacionados com o bruxismo permanecem pouco claros e não estão

comprovados. Por esta razão, são necessários mais estudos para confirmar esta teoria (Manfredini et al., 2015).

Com efeito, perante a escassez de evidências científicas que sustentem uma relação entre bruxismo e doença periodontal, é importante sublinhar que o bruxismo, por si só, não pode ser considerado como causa direta de perda de inserção periodontal (como acontece no caso de um traumatismo oclusal). No entanto, pode representar um fator prognóstico desfavorável em pacientes com periodonto reduzido e inflamação gengival acentuada (Carra, 2018).

2.2.2.1.3. Outros danos na cavidade oral

O bruxismo pode ainda originar outros efeitos na esfera oral, tais como : hipertrofia dos músculos masséteres e temporais, dores orofaciais e cefaleias, ou disfunções do aparelho mastigatório. De facto, pacientes com bruxismo do sono apresentam maior risco de fadiga, dor muscular e cefaleia ao despertar. Da mesma forma, os pacientes com bruxismo de vigília têm um risco 4,5 vezes superior de bloqueio da articulação temporomandibular (ATM) ou de dor durante os movimentos mandibulares (Carra MC, 2018).

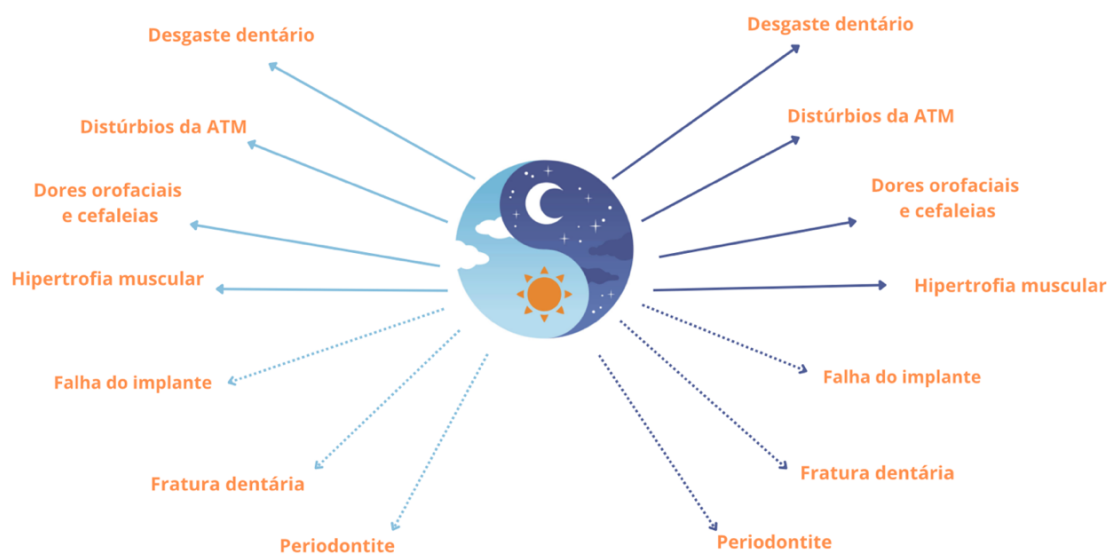


Figura 13. Resumo dos efeitos do bruxismo do sono e de vigília (adaptado de Carra, 2018).

2.3. Outros efeitos adversos das benzodiazepinas e dos antidepressivos na cavidade oral

2.3.1. Hipersalivação

De acordo com o estudo de Cockburn (2017), para além da xerostomia e da discinésia com bruxismo, entre os efeitos adversos relatados dos antidepressivos encontra-se a hipersalivação. No que respeita aos ansiolíticos e sedativos, a hipersalivação constitui um efeito secundário ainda mais relevante, uma vez que afetou 56% dos indivíduos no estudo, representando assim o segundo maior efeito adverso na cavidade oral após a xerostomia (Cockburn et al., 2017).

A hipersalivação corresponde a uma produção excessiva de saliva (Steffen et al., 2019). É igualmente designada por sialorreia ou, de forma coloquial, “bavagem”, podendo a saliva estender-se até ao bordo dos lábios (Metta et al., 2023). Considera-se hipersalivação quando o fluxo salivar não estimulado é superior a 1 mL/min e o fluxo salivar estimulado superior a 3,5 mL/min (Tschope et al, 2009). A sialorreia nem sempre é acompanhada por um aumento efetivo da produção de saliva. Na maioria dos casos, o fluxo salivar mantém-se normal ou até reduzido, sendo sobretudo a distribuição e a gestão da saliva na cavidade oral que se encontram alteradas (Metta et al., 2023).

A hipersalivação resulta de vários mecanismos combinados associados aos psicotrópicos, como antidepressivos e benzodiazepinas: esgotamento das reservas centrais de noradrenalina, estimulação excessiva dos recetores muscarínicos M3 e dopaminérgicos D2, bem como inibição dos recetores α 2-adrenérgicos (Einhorn et al., 2020).

Com efeito, a hipersalivação tem um impacto muito negativo na qualidade de vida dos pacientes. As complicações associadas a este sintoma são tanto médicas como sociais. Do ponto de vista médico, as complicações respiratórias estão em primeiro plano, com risco de obstrução faríngea e brônquica e de pneumonias de aspiração de saliva, estabelecendo-se um círculo vicioso de sobreinfecções bacterianas. Devem igualmente ser mencionados os problemas de higiene oral, o aparecimento de dermatite perioral e as dificuldades alimentares. A hipersalivação pode também conduzir a isolamento social devido às dificuldades de articulação, ao excesso de salivagem visível e à halitose resultante. Frequentemente, este quadro leva a sofrimento psicológico associado a sentimentos de vergonha, podendo culminar num quadro depressivo (Del Mar Amador et al., 2016).

2.3.2. Outros efeitos adversos menos frequentes

Entre os efeitos secundários orais das benzodiazepinas, menos frequentemente relatados, destacam-se a síndrome de Stevens-Johnson, a sinusite, o refluxo gastroesofágico, as úlceras orais, a disfagia e o edema lingual. Nos antidepressivos, além de edemas linguais, úlceras e sinusites, encontram-se ainda eritemas polimorfos, hipertrofia das glândulas salivares e dores mandibulares (Cockburn et al., 2017).

2.3.2.1. Síndrome de Stevens-Johnson

A síndrome de Stevens-Johnson, ou necrólise epidérmica tóxica, é uma reação cutâneo-mucosa rara, aguda, grave e potencialmente fatal, caracterizada por uma perda extensa e em placas do epitélio e das mucosas, associada a sintomas sistémicos (Roujeau et al., 2023). A mucosa mais frequentemente afetada é a orofaringe. O envolvimento da cavidade oral caracteriza-se por bolhas dolorosas e extensas, bem como ulcerações (Seymour & Rudralingham, 2008). Trata-se, no entanto, de um efeito secundário muito raro das benzodiazepinas e dos antidepressivos. De facto, segundo um estudo retrospectivo realizado entre 1993 e 2005 numa base de farmacovigilância alemã (AMSP, Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie), a taxa de notificação de toxidermias foi de 0,07% para os ATC e de 0,05% para os ISRS. Entre estes casos, foram relatadas evoluções graves, nomeadamente com a desipramina, a amitriptilina, a imipramina e a Fluoxetina (ISRS), assim como casos de necrólise epidérmica com outros antidepressivos, como a Amoxapina (ATC) ou a Sertralina (ISRS) (Weill, 2022). São lesões extremamente dolorosas que impedem uma alimentação normal (Tigchelaar, 2008).



Figura 14. Fotografia das manifestações por mucosite na mucosa labial da síndrome de Stevens-Johnson num adolescente (extraído de Tigchelaar, 2008).

2.3.2.2. Refluxo gastroesofágico

O refluxo gastroesofágico corresponde ao retorno do conteúdo gástrico, composto principalmente por ácido e biliar, para o esófago, provocando inflamação esofágica acompanhada de dor torácica, sobretudo na sua porção inferior. Os fármacos com efeitos anticolinérgicos, como os antidepressivos, podem interferir no correto funcionamento do esfíncter esofágico inferior, favorecendo assim o refluxo (Lee Lynch, 2024). As benzodiazepinas também desempenham um papel no refluxo gastroesofágico. Com efeito, foi demonstrado que, durante o sono, estas estão significativamente associadas a pirose, aumentando o número de episódios de refluxo ao diminuírem a pressão basal do esfíncter esofágico inferior (Jung et al., 2010).

2.3.2.2.1. Erosão

Quando um paciente apresenta refluxo gastroesofágico, o conteúdo ácido do estômago que reflui para o esófago pode, em determinados casos, alcançar a cavidade oral. Se a frequência destes episódios aumentar, a acidificação do pH salivar pode provocar uma agressão progressiva do esmalte dentário, conhecida como erosão. Esta erosão dentária pode ter consequências irreversíveis para a saúde oral se as perturbações não for diagnosticada e tratada atempadamente (Ananou, 2024).

A erosão dentária pode originar múltiplas alterações, de natureza estética, fonética, mastigatória e até complicações pulpares. É reconhecida como a principal causa de destruição dentária em crianças e adultos. As lesões iniciais restringem-se ao esmalte, sem alterações visíveis da cor ou da morfologia dentária. As lesões moderadas a avançadas correspondem à exposição da dentina, manifestando-se por áreas arredondadas e amareladas de dentina exposta, situadas abaixo da fina camada de esmalte periférico. Estas lesões podem ter repercussões estéticas, fonéticas e funcionais, bem como causar hipersensibilidade dentária e complicações pulpares (Picos et al., 2018).

Os medicamentos que reduzem o fluxo salivar, como as benzodiazepinas e os antidepressivos, ao diminuírem a capacidade tampão da saliva e ao tornarem-na mais ácida, contribuem igualmente para o desgaste dentário (Picos et al., 2018).



Figura 16. Fotografia de desgaste dentário na face palatina dos dentes, associado à erosão (extraído de Colon, 2012).

Tabela 3. Quadro resumo dos efeitos orais dos antidepressivos em função do seu principal mecanismo de ação.

Classe de antidepressivos	Exemplos	Mecanismo principal	Efeitos orais mais frequentes	Nível de evidência / Referências
Tricíclicos (ATC)	Amitriptilina, Imipramina, Clomipramina	Inibição recaptação 5-HT e NA + forte ação anticolinérgica	Xerostomia (marcada), alteração da saliva (Na^+ ↓, K^+ ↑), risco elevado de cárie e candidíase	Elevado — de Almeida et al., 2008; Ship et al., 2002; Javelot et al., 2021
IMAO (irreversíveis/não seletivos)	Tranilcipromina, Fenzelina	Inibição irreversível da monoamina oxidase A/B	Xerostomia moderada, disgeusia, risco de interações alimentares/medicamentosas	Moderado — Ansseau, 1988; Fasipe, 2018
ISRS	Fluoxetina, Sertralina, Paroxetina, Citalopram	Inibição seletiva recaptação serotonina	Xerostomia ligeira a moderada, bruxismo, língua pilosa negra (fluoxetina), disgeusia	Elevado — Cockburn et al., 2017; Untu et al., 2020; Kopitke et al., 2005
IRSN	Venlafaxina, Duloxetina, Milnaciprano	Inibição recaptação 5-HT e NA (dependente da dose)	Xerostomia frequente, risco aumentado de bruxismo	Elevado — Revet et al., 2020; de Almeida et al., 2008
Outros (atípicos)	Mirtazapina, Trazodona, Bupropiona	Diversos (antagonismo alfa-2, recetores 5-HT, dopamina)	Xerostomia menos marcada; casos de hipersalivação (trazodona)	Moderado — Guggenheimer & Moore, 2003; Ekström et al., 2011

Tabela 4. Quadro resumo dos efeitos orais das benzodiazepinas em função da sua duração de ação.

Classe / Duração de ação	Exemplos	Mecanismo principal	Efeitos orais mais frequentes	Nível de evidência / Referências
Curta ação (2–6 h)	Midazolam, Triazolam	Potenciação do recetor GABA _A , semivida curta	Xerostomia transitória, hipersalivação ocasional	Moderado — Bonnay et al., 2021; Pharmacomédicale, 2024
Intermédia (6–24 h)	Lorazepam, Alprazolam, Bromazepam	Potenciação do GABA _A , metabolismo por conjugação	Xerostomia, disgeusia, alteração da viscosidade salivar	Elevado — de Almeida et al., 2008; Chew et al., 2008
Longa (>24 h)	Diazepam, Clonazepam, Flurazepam	Potenciação do GABA _A , metabolização CYP450 com metabolitos ativos	Xerostomia persistente, maior risco em idosos, halitose, disfagia	Elevado — Ansseau, 2016; Okubo & Kawaguchi, 2010
BZD de segunda geração	Alprazolam (triazolo), Midazolam (imidazo)	Estruturas químicas modificadas para maior seletividade	Redução do fluxo salivar, alteração de Na^+/K^+ , risco de cáries secundário à hipossalivação	Moderado — Okubo & Kawaguchi, 1998; Scully, 2003

3. Gestão dos riscos

3.1. Gestão da xerostomia

3.1.1. Gestão da etiologia da xerostomia

3.1.1.1. Detecção da hipossalivação/xerostomia

Para o tratamento da xerostomia, é fundamental realizar exames destinados à sua detecção. Numa primeira fase, devem ser pesquisados os sinais subjetivos relatados pelos pacientes: queixas, dores, sensação de ardor, sede, parestesias associadas ao aspeto ressequido da mucosa, alterações do paladar, bem como desconforto global, dificuldades na fonação ou mastigação, halitose ou intolerância a próteses. Posteriormente, investigam-se os sinais objetivos: o exame clínico permite avaliar a realidade e a gravidade da xerostomia, assim como identificar eventuais complicações (gengivoestomatite, glossite, faringite, alterações dento-periodontais, etc.). O impacto clínico pode ser evidente, manifestando-se através de língua eritematosa, lisa, fissurada, despapilada e seca, saliva escassa, espessa e viscosa, presença de hemorragias ou ulcerações, queilite angular ou ainda dentição já com múltiplas cáries. Avalia-se também se os instrumentos aderem às paredes da cavidade oral e se a mucosa jugal, após fricção com uma compressa, demora a reidratar-se. Estes parâmetros permitem verificar se há envolvimento das glândulas salivares acessórias. Pode ainda observar-se o estado morfológico e funcional das glândulas salivares maiores. É importante determinar se a hipossalivação é objetiva e se está associada a outros sinais gerais que sugiram relação com uma doença sistémica.

Os exames complementares incluem a determinação do pH salivar, o teste do cubo de açúcar ou a pesagem de algodão (Muster et al., 2005).

O teste do cubo de açúcar, por exemplo, consiste em colocar um pedaço de açúcar calibrado sob a língua do paciente e avaliar o tempo de dissolução. Normalmente, este processo demora cerca de 3 minutos para um fluxo salivar considerado normal. Podem ainda ser realizados exames adicionais, como a medição do fluxo salivar estimulado e não estimulado por sialometria, ou a análise química da composição da saliva (Assurance Maladie, 2025).

Em casos específicos, exames mais aprofundados podem ser necessários, tais como biópsias das glândulas salivares maiores ou menores (por exemplo, da mucosa do lábio inferior), ecografias, sialografias, cintigrafias para análise funcional, bem como TAC ou RMN (Muster et al., 2005).

3.1.1.2. Abordagem terapêutica

3.1.1.2.1. Ajustamento terapêutico

De forma geral, a abordagem dos pacientes com hipossalivação ou xerostomia baseia-se sobretudo em medidas paliativas, destinadas a atenuar os sintomas e a prevenir complicações orais. Quando a xerostomia resulta de um efeito adverso de benzodiazepinas ou antidepressivos, o médico dentista pode considerar a substituição por um fármaco alternativo com menor efeito xerostomiante. Contudo, esta estratégia é limitada se o medicamento alternativo apresentar um mecanismo de ação semelhante ao do tratamento inicial. Nestes casos, pode também ser ponderado um ajustamento posológico com vista a estimular o fluxo salivar (Guggenheimer & Moore, 2003). A primeira medida consiste em testar o ajustamento terapêutico, procurando sempre determinar a posologia mínima eficaz e a duração do tratamento adequada à patologia em questão (Muster et al., 2005). Paralelamente, é recomendada a redução do número de fármacos em uso, a fim de minimizar os riscos (Ekström et al., 2011).

Quando não é possível alterar o tratamento em curso, recomenda-se uma dieta e uma hidratação adequadas, associadas a estímulos não farmacológicos da salivação (Untu et al., 2020).

3.1.1.2.2. Terapêutica sialogoga não farmacológica

Recomenda-se, em primeira linha, a utilização de métodos simples e mecânicos. Pequenas medidas clássicas, como a hidratação fracionada, a mastigação de cenoura, aipo ou pastilhas elásticas fluoretadas sem açúcar, bem como a sucção de caroços de ameixa ou cereja ou de rodela de limão, revelam-se geralmente mais eficazes e consistentes do que os agentes farmacológicos (Muster et al., 2005).

A prática, hoje amplamente difundida, de ingerir pequenos goles de água ao longo do dia constitui uma medida simples e eficaz para aliviar o desconforto. Em ambiente domiciliário,

a colocação de cubos de gelo na cavidade oral pode igualmente contribuir para a sua hidratação e para a atenuação dos sintomas (Guggenheimer & Moore, 2003). O objetivo consiste em promover a estimulação mastigatória e/ou gustativa das glândulas salivares, desde que o parênquima glandular residual permaneça funcional (Tschoppe et al, 2009). Existem ainda diversos produtos não farmacológicos disponíveis sem prescrição, desenvolvidos especificamente para pacientes com xerostomia e destinados a desempenhar o papel de substitutos salivares. Estes apresentam-se sob diferentes formas, tais como colutórios, aerossóis, gomas de mascar ou dentífricos, podendo também estimular a secreção salivar. Importa, contudo, salientar que os colutórios contendo álcool têm efeito desidratante sobre a mucosa oral e, por conseguinte, devem ser evitados nestes pacientes (Guggenheimer & Moore, 2003). A opção mais indicada consiste na utilização de colutórios alcalinos, como soluções bicarbonatadas (Muster et al., 2005), bem como géis orais ou saliva artificial. Todavia, estes tratamentos proporcionam apenas alívio temporário (Ekström et al., 2011).

Acresce que os substitutos salivares carecem frequentemente de propriedades lubrificantes adequadas e de atividade antimicrobiana, motivo pelo qual a adição de agentes espessantes é necessária para melhorar as suas características viscoelásticas e aproximá-los da saliva natural. Alguns produtos apresentam instabilidade do pH, o que impede a sua comercialização. Com efeito, a maioria tem efeito desmineralizante ou, no máximo, neutro, sendo apenas alguns dotados de potencial remineralizante, capazes de prevenir as cáries, como o Saliva Medac (Medac) (Tschoppe et al 2009).

3.1.1.2.2. Tratamento farmacológico

Para o controlo a curto prazo da xerostomia, os agonistas colinérgicos, como a pilocarpina, demonstraram eficácia. Contudo, a sua utilização prolongada pode ser limitada pelo aparecimento de efeitos adversos sistémicos, tais como cefaleias, hipersudorese ou diarreia (Untu et al., 2020).

De facto, a pilocarpina é um fármaco parassimpaticomimético que estimula a secreção salivar. O papel dos agentes colinérgicos consiste, assim, em ativar os recetores de acetilcolina presentes nas glândulas salivares; no entanto, os seus efeitos adversos significativos, já referidos, limitam a sua eficácia clínica (Guggenheimer & Moore, 2003).

Outros agentes sistémicos distintos dos parassimpaticomiméticos foram propostos, nomeadamente os inibidores da colinesterase, o anetol tritona (agente colerético), os mucolíticos como a bromexina e a guaifenesina, o interferão- α (imunomodulador), a amifostina (citoprotetor), bem como a hidroxicloroquina (antipalúdico). No entanto, a eficácia clínica destes tratamentos permanece frequentemente incerta e alguns podem estar associados a efeitos adversos graves. Mais recentemente, estudos clínicos investigaram a aplicação local de fisostigmina (inibidor da colinesterase) sobre a mucosa oral como alternativa ao tratamento sistémico. Após difusão através da barreira mucosa, o fármaco estimula a secreção salivar das glândulas acessórias produtoras de mucina, reduzindo simultaneamente o risco de efeitos sistémicos (Ekström et al., 2011).

A ioimbina, pertencente à categoria dos antagonistas dos recetores α_2 -adrenérgicos, pareceu demonstrar alguma eficácia no tratamento da xerostomia, em particular em pacientes sob psicotrópicos do tipo antidepressivos tricíclicos (Scully, 2003).

Por fim, quando os tratamentos médicos convencionais se revelam insuficientes, ou em pacientes com xerostomia que optam por abordagens alternativas, a acupuntura pode constituir uma opção terapêutica interessante (Guggenheimer & Moore, 2003).

3.1.2. Gestão dos riscos associados à xerostomia

3.1.2.1. Gestão da cárie dentária

São propostas várias abordagens terapêuticas para a prevenção e o controlo da cárie dentária, baseadas sobretudo na manutenção de uma higiene oral rigorosa e no cumprimento estrito de uma dieta não cariogénica (Guggenheimer & Moore, 2003). De facto, os pacientes com xerostomia devem manter uma higiene oral minuciosa, incluindo a utilização regular de um gel fluoretado, consultas frequentes no médico dentista, bem como a evicção de alimentos e bebidas açucarados, ácidos ou gaseificados (Ekström et al., 2011).

É fundamental limitar ao máximo o consumo de açúcares, a fim de prevenir a proliferação da flora cariogénica e fúngica. Os rebuçados e os lacticínios devem ser suprimidos, embora esta recomendação seja, muitas vezes, difícil de aplicar (Muster et al., 2005).

Paralelamente, um acompanhamento odontológico regular junto do médico dentista é essencial, de modo a assegurar cuidados profiláticos, como destartarizações, tratar precocemente as lesões cariosas iniciais ou já evoluídas e implementar, quando necessário, medidas de proteção dentária adequadas (Muster et al., 2005).

Para prevenir o aumento da incidência de cáries coronárias e radiculares, pode ser necessária a aplicação de selantes e de fluoretos tópicos, mesmo em pacientes que já consomem água fluoretada. Para além de constituírem uma medida preventiva, estes procedimentos contribuem também para a possível remineralização das zonas descalcificadas. Existem ainda suplementos fluoretados, tais como o fluoreto de sódio, o fluorofosfato ácido ou o monofluorofosfato de sódio, disponíveis tanto para uso profissional como domiciliário. Estes podem apresentar-se sob diversas formas, incluindo géis, colutórios, pastilhas ou comprimidos mastigáveis (Guggenheimer & Moore, 2003). Por exemplo, a utilização semanal de um gel fluoretado a 1 % constitui uma medida particularmente eficaz na prevenção do desenvolvimento de cáries associadas à hipossaliva iatrogénica (Muster et al., 2005). Atualmente, a ênfase recai sobre a aplicação de vernizes fluoretados, que asseguram uma libertação prolongada do flúor e podem desempenhar um papel especialmente benéfico na prevenção das cáries associadas à xerostomia (Guggenheimer & Moore, 2003).

3.1.2.2. Em pacientes portadores de próteses removíveis

Nos pacientes totalmente desdentados que apresentam xerostomia, o risco de complicações adicionais é mais elevado, em particular as dores associadas a irritações protéticas e a diminuição da retenção. A incidência acrescida de candidíase nesta população pode também aumentar o desconforto. Em certos casos, a utilização de reembasamentos moles ou a integração de componentes metálicos no palato da prótese maxilar demonstraram uma eficácia terapêutica significativa (Guggenheimer & Moore, 2003).

A secura das mucosas reduz a adesão das próteses removíveis, e a acidificação do meio oral, frequentemente observada em pacientes edêntulos, agrava a desidratação do filme mucoso. Neste contexto, a conceção das próteses deve ser realizada com elevada precisão e equilíbrio, privilegiando estruturas metálicas em detrimento das resinosas, beneficiando ainda de manutenção regular com soluções alcalinas (Muster et al., 2005).

Para prevenir infeções fúngicas, é fundamental educar os pacientes quanto à higienização das suas próteses dentárias, recomendando, por exemplo, a sua remoção durante a noite e uma limpeza minuciosa antes da reinserção matinal. Por vezes, pode ser útil melhorar o ajuste das próteses existentes ou confeccionar novas (Anil et al., 2021).

3.1.2.3. Gestão da candidíase

Quando os pacientes desenvolvem candidíase secundárias à xerostomia, podem ser tratados com antifúngicos orais ou sistémicos. De um modo geral, o simples aumento da humidade oral contribui para reduzir a prevalência destas infeções oportunistas (Guggenheimer & Moore, 2003).

As lesões infecciosas requerem geralmente tratamento com antifúngicos, antissépticos ou uma combinação de ambos. Quando a candidíase surge em consequência da xerostomia, é importante educar os pacientes para manterem uma boa higiene oral diária, bem como realizar cuidados regulares a fim de reduzir o risco de aparecimento destas infeções. Para reduzir os casos de queilite pode também ser recomendada a mastigação de pastilhas elásticas com xilitol ou uma combinação de acetato de clorhexidina e xilitol, que estimula a salivação. No caso da queilite angular, a aplicação tópica de vaselina, emolientes ou bálsamos labiais cria uma barreira protetora, limitando a maceração das comissuras labiais e facilitando a cicatrização (Anil et al., 2021).

O tratamento local consiste na administração de antifúngicos orais específicos exclusivamente durante os períodos inter-prandiais. Para otimizar a ação direta sobre as lesões, recomenda-se esmagar os comprimidos drageificados e mantê-los em contacto com a mucosa oral. A raspagem da mucosa com um abaixador de língua, assim como o uso de colutórios adequados, como a Betadine®, são igualmente fortemente indicados (Muster et al., 2005).

Os antifúngicos tópicos frequentemente utilizados no tratamento da candidíase ou da queilite angular incluem a Nistatina, a anfotericina B, o Cetoconazol, o nitrato de Miconazol e o Clotrimazol. Mais recentemente, foram conduzidos estudos no tratamento específico da queilite angular, tendo-se registado um sucesso significativo com a associação do nitrato de Isoconazol (antifúngico) ao valerato de Diflucortolona, um corticosteroide potente (Anil et al., 2021).

3.1.2.4. Gestão da halitose

Não existe qualquer tratamento farmacológico específico para a halitose. No entanto, um colutório antisséptico pode revelar-se útil, de preferência sem álcool, a fim de evitar o ressecamento das mucosas. Uma higiene oral rigorosa contribui igualmente para a manutenção de um hálito fresco. Nos indivíduos predispostos à halitose, deve-se limitar o consumo de alimentos como alho e cebola, bem como de bebidas alcoólicas. Estão disponíveis inúmeros produtos de parafarmácia para combater a halitose, como dentífricos, pastilhas para chupar ou sprays orais. Estes produtos contêm frequentemente extratos vegetais destinados a neutralizar os compostos sulfurados responsáveis pelos odores ou a refrescar o hálito (Vidal, 2021).

Os colutórios que demonstraram melhores resultados na redução da halitose foram aqueles cujos princípios ativos combinam Clorhexidina + cloreto de cetilpiridínio + zinco ou cloreto de zinco + cloreto de cetilpiridínio. Além disso, uma vez que as bactérias anaeróbias Gram-negativas são as principais produtoras dos compostos sulfurados voláteis responsáveis pela halitose, é possível utilizar probióticos no seu tratamento. Neste contexto, os probióticos correspondem a microrganismos vivos capazes de reduzir o espaço de crescimento de bactérias nocivas, promovendo assim a saúde oral e um hálito saudável (Lima Silva et al., 2021).

3.2. Gestão da Discinesia e do Bruxismo

Atualmente, não existem fármacos capazes de tratar de forma eficaz o bruxismo do sono. Os pacientes que sofrem desta condição podem, no entanto, utilizar goteiras oclusais, que permitem reduzir a dor miofacial e melhorar a saúde oral, embora não tratem diretamente o bruxismo. Estas goteiras atuam apenas como proteção contra a atrofia dentária associada à parafunção. As goteiras oclusais, também designadas de condicionamento neuromuscular, devem ser preferencialmente termoformadas e realizadas com folhas de vinil tão finas quanto possível, de modo a não causar desconforto ao paciente. Além disso, a utilização temporária de uma ortótese de avanço mandibular demonstrou uma redução significativa dos episódios de bruxismo noturno, ainda que os mecanismos exatos dessa diminuição não estejam claramente estabelecidos.

Outro recurso terapêutico descrito é a injeção bilateral de toxina botulínica nos músculos masséteres e temporais, a qual pode controlar o bruxismo noturno durante, pelo menos, um mês (Tasseti, 2015).

No tratamento das discinesias tardias induzidas pela toma de psicotrópicos, a introdução de novos fármacos, como os inibidores do VMAT2, revelou um potencial considerável. Diversos estudos destacam a sua eficácia na redução dos sintomas, na melhoria da qualidade de vida dos pacientes e no seu perfil de segurança favorável (Fagiolini et al., 2025).

Os VMAT2 (inibidores do transportador vesicular de monoaminas tipo 2) são agentes que reduzem a disponibilidade de neurotransmissores, como a serotonina ou a noradrenalina, e sobretudo da dopamina, ao nível das terminações nervosas (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2019).

Esta diminuição da estimulação dopaminérgica ocorre sem bloqueio direto dos recetores dopaminérgicos D2. Assim, os inibidores do VMAT2 constituem uma opção terapêutica de primeira linha em casos de discinesia moderada a grave, pela sua boa tolerância e eficácia. Adicionalmente, a utilização de injeções de toxina botulínica foi igualmente proposta para o tratamento das discinesias tardias, sobretudo em casos de discinesias focais, já que atua localmente ao nível das terminações nervosas dos motoneurónios α , produzindo um efeito relaxante nos músculos injetados. O papel da vitamina E também tem sido investigado na gestão da discinesia tardia. Meta-análises sugerem a sua eficácia potencial na atenuação dos sintomas, possivelmente pela capacidade de limitar os danos induzidos pela produção excessiva de radicais livres citotóxicos. Assim, a vitamina E pode prevenir ou reduzir a gravidade da discinesia, em particular nos pacientes que desenvolveram sintomas nos últimos cinco anos. Por fim, uma abordagem interdisciplinar e integrada, envolvendo psiquiatras, neurologistas e médicos de família, é fundamental para otimizar o tratamento da discinesia tardia e adaptar as intervenções farmacológicas às necessidades específicas de cada paciente (Fagiolini et al., 2025).

Alguns estudos, ainda com nível de evidência limitado, sugerem um possível efeito das benzodiazepinas como tratamento adjuvante da discinesia tardia induzida por psicotrópicos. São necessários novos ensaios clínicos para avaliar adequadamente se as benzodiazepinas poderão vir a ter um papel na prática clínica (Bergman et al., 2018).

3.3. Gestão de outros efeitos

3.3.1. Gestão do refluxo gastroesofágico

Para reduzir o refluxo gastroesofágico associado como efeito adverso, podem ser utilizados tratamentos farmacológicos e não farmacológicos. Entre os primeiros, incluem-se os inibidores da bomba de prótons, o bicarbonato de sódio e o ácido algínico, com o objetivo de diminuir a acidez gástrica. Entre as medidas não farmacológicas, destacam-se recomendações simples, como aumentar o intervalo entre a refeição e a hora de deitar, elevar a cabeceira da cama ou dormir em decúbito lateral esquerdo (Varannes, 2025).

A prevenção é essencial nos pacientes com risco de erosão dentária. O objetivo é minimizar ou interromper a perda de tecido dentário, reduzir a hipersensibilidade através da aplicação de géis fluoretados protetores e vernizes, controlar os fatores de risco e manter uma higiene oral adequada (Picos et al., 2018). Além disso, recomenda-se enxaguar a boca com água ou com uma solução alcalina após um episódio de refluxo e aguardar pelo menos 30 minutos antes de proceder à escovagem dentária (UFSBD, 2025).

O tratamento da erosão dentária depende do estágio da lesão:

- Nos estádios iniciais, com perda limitada ao esmalte, recomenda-se a utilização de reconstruções diretas minimamente invasivas com compósitos e a aplicação tópica de vernizes fluoretados.
- Nos estádios intermédios, quando existe exposição da dentina, o tratamento inclui restaurações diretas ou indiretas com coroas.
- Nos estádios avançados, caracterizados por destruição superior a 50 % da superfície dentária, apenas a reabilitação protética indireta é indicada (Picos et al., 2018).

3.3.2. Gestão da Disgeusia

As alterações da saliva, sejam quantitativas ou qualitativas, constituem um obstáculo à chegada das substâncias ao contacto com as papilas gustativas e contribuem para explicar as perturbações do paladar observadas secundariamente aos tratamentos com efeito anticolinérgico, como é o caso de alguns psicotrópicos (Kettaneh et al., 2002). É possível atenuar as alterações do paladar, sobretudo através da modificação do sabor e da

textura dos alimentos. No entanto, o aumento do teor de açúcar ou de sal pode ser particularmente inadequado, sobretudo pelo risco acrescido de cárie dentária. A utilização de agentes farmacológicos específicos continua limitada, ainda que em alguns casos a suplementação com zinco possa revelar eficácia (Muster et al., 2005).

O zinco pode ser considerado o oligoelemento principal do paladar. A deficiência experimental em zinco nos animais induz modificações nas preferências gustativas e associa-se a lesões do epitélio gustativo. A concentração de zinco na saliva pode desempenhar um papel protetor nas estruturas das papilas gustativas, nomeadamente através de uma metaloproteína dependente de zinco, a gustina/ anidrase carbónica. Vários autores propõem a utilização generalizada do zinco nas hipogeusias, independentemente da sua origem, tendo observado correção das alterações do paladar durante o tratamento (Kettaneh et al., 2002).

3.3.3. Gestão da Hipersalivação

Na ausência de consenso relativamente aos métodos de medição da hipersalivação, torna-se difícil estabelecer uma estratégia terapêutica padronizada para esta condição. A sua avaliação pode basear-se no número de lenços utilizados diariamente pelo paciente, no débito salivar, em escalas visuais analógicas de hipersalivação, bem como na perceção subjetiva global do próprio paciente. Existem atualmente várias intervenções, farmacológicas e não farmacológicas, que visam reduzir a produção de saliva quando o aumento desta é iatrogénico. Como tratamento de primeira linha, recorrem-se geralmente a compostos anticolinérgicos. A atropina e a tintura de beladona são frequentemente administradas, tal como os pensos transdérmicos de escopolamina, que atuam bloqueando os recetores muscarínicos colinérgicos (Del Mar Amador et al., 2016).

A escopolamina é um anticolinérgico competitivo e central, prescrito por via oral ou transdérmica através de pensos, permitindo reduzir os efeitos adversos graças a uma ação mais localizada. A atropina exerce igualmente um importante efeito anticolinérgico quando administrada por via sublingual ou oral, embora possa provocar alguns efeitos indesejáveis, nomeadamente disgeusia ou xerostomia quando a dose é excessiva. A tintura de beladona, apesar de não dispor de ensaios clínicos robustos, é por vezes utilizada no tratamento da hipersalivação, dado que as folhas de beladona contêm pequenas quantidades de escopolamina (Cuvelier et al., 2022).

Outros anticolinérgicos, como o glicopirrolato, também são referidos na literatura, ainda que não existam estudos randomizados que comprovem inequivocamente os seus efeitos. Mais recentemente, o tropicamida tem emergido como uma das opções mais promissoras, tratando-se de um anticolinérgico de ação rápida e não seletiva sobre os recetores muscarínicos. Já na primeira semana de tratamento, demonstrou eficácia na redução de casos de hipersalivação grave, motivo pelo qual é atualmente preferido à atropina. Além disso, alguns antidepressivos tricíclicos, como a amitriptilina, têm mostrado eficácia no tratamento da hipersalivação devido ao seu efeito anticolinérgico (Cuvelier et al., 2022).

Como tratamento de segunda linha, o paciente pode ainda recorrer a abordagens mais invasivas, como as injeções de toxina botulínica nas glândulas parótidas e submandibulares. Estas atuam impedindo a fusão das vesículas de acetilcolina com a membrana celular, bloqueando assim a sua libertação. Finalmente, a cirurgia das glândulas salivares e a radioterapia em baixas doses aplicadas às mesmas glândulas constituem opções possíveis no tratamento da hipersalivação (Del Mar Amador et al., 2016).

Tabela 5. Quadro resumo dos efeitos adversos dos antidepressivos e das benzodiazepinas na saúde oral e das estratégias de prevenção ou de gestão.

Risco oral	Mecanismo associado	Fármacos mais implicados	Consequências clínicas	Estratégias de prevenção/gestão	Referências
Xerostomia / Hipossalivação	Efeito anticolinérgico (ATC, ISRS, IRSN); modulação GABA (BZD)	Amiprilina, Imipramina, Fluoxetina, Lorazepam	Boca seca, dificuldade mastigatória/deglutição, risco de cáries e candidíase	Hidratação regular, gomas/xilitol, saliva artificial, pilocarpina/cevimelina, reforço da higiene oral, check-ups regulares	de Almeida et al., 2008; Guggenheimer & Moore, 2003; Untch et al., 2020
Bruxismo	Alteração dopaminérgica induzida por ISRS/IRSN	Sertralina, Venlafaxina, Duloxetina	Dor aguda dentária, fraturas, dor muscular, disfunção da ATM	Picadas mio-relaxantes, relaxamento muscular, toxina botulínica (casos graves), ajuste medicamentoso	Revet et al., 2020; Cockburn et al., 2017
Diadenite orofacial	Alterações extrapiramidais	ATC (Amiprilina), ISRS (Paroxetina)	Movimentos involuntários, traumatismos protéticos	Ajustes protéticos, medidas protetoras em consulta, encaminhamento multidisciplinar (neuropsiquiatria)	Abdollahi, 2003; Fagiolini et al., 2025
Candidíase oral	Redução do fluxo salivar e alteração da microbiota	ATC, ISRS, benzodiazepinas	Lesões brancas/eritematosas, ardor, queilite angular	Antifúngicos tópicos (nistatina, miconazol), higiene da prótese, remoção noturna da prótese, colutórios alcalinos	de Almeida et al., 2008; Anil et al., 2021
Halitose	Boca seca → proliferação bacteriana + retenção de restos	ATC, ISRS, benzodiazepinas	Maui hálito, impacto social	Higiene lingual, colutórios sem álcool (clorhexidina + zinco), estimulação salivar, dieta equilibrada	Lima Silva et al., 2021; Guggenheimer & Moore, 2003
Dysgeusia	Alteração da neurotransmissão e receptores gustativos	ATC, ISRS (Paroxetina, Sertralina)	Alteração/perda de sabor, anorexia	Reforço da higiene oral, suplementação com zinco, dieta adaptada, revisão da medicação se possível	Ketaneh et al., 2002; Muster et al., 2005
Erosão dentária (refluxo)	Relaxamento do EEI → refluxo gastroesofágico (BZD, AD)	Diazepam, Fluoxetina, Venlafaxina	Perda de esmalte, hipersensibilidade, complicações pulpaes	Orientação dietética, evitar escovagem imediata após refluxo, aplicação tópica de vernizes fluorados	Jung et al., 2010; Picos et al., 2018

III. CONCLUSÃO

A análise desenvolvida ao longo desta revisão narrativa permitiu evidenciar que os medicamentos psicotrópicos, em particular as benzodiazepinas e os antidepressivos, desempenham um papel fundamental no tratamento de diversas perturbações psiquiátricas, mas apresentam também repercussões relevantes ao nível da saúde oral.

A xerostomia, resultante sobretudo das propriedades anticolinérgicas destes fármacos, constitui o efeito adverso mais frequente e clinicamente significativo, estando associada a complicações como o aumento do risco de cárie dentária, candidíase, doença periodontal, bem como a disgeusia e a halitose, condições que comprometem de forma significativa a qualidade de vida dos pacientes.

Para além desta, verificam-se ainda outros efeitos frequentes, como o bruxismo e a discinesia, que podem igualmente comprometer a função oral e o bem-estar dos pacientes, nomeadamente em consequência do desgaste dentário e da sintomatologia dolorosa associada a estes movimentos.

Foi também possível observar outros efeitos adversos associados a estes medicamentos, alguns menos frequentes do que outros. Por esta razão, perante a multiplicidade de efeitos adversos na cavidade oral, o médico dentista deve estar apto a reconhecer, gerir e minimizar os riscos inerentes a este tipo de pacientes.

Com efeito, os resultados desta revisão reforçam a necessidade de um maior reconhecimento, por parte dos profissionais de saúde oral, da influência dos antidepressivos e benzodiazepinas no equilíbrio da cavidade oral. A integração de estratégias preventivas, o diagnóstico precoce das complicações e a implementação de planos terapêuticos adequados são essenciais para assegurar uma abordagem mais abrangente e centrada no paciente.

Impacto dos medicamentos psicotrópicos, em particular das benzodiazepinas e dos antidepressivos, na saúde oral: efeitos adversos e gestão dos riscos.

IV BIBLIOGRAFIA

- Abdollahi, M., & Radfar, M. (2003). A review of drug-induced oral reactions. *Journal of Contemporary Dental Practice*, 4(1), 10–31. <https://doi.org/10.5005/jcdp-4-1-10>
- Allain, P. (2016). Acétylcholine – effets. *Pharmacorama*. Retrieved July 22, 2025, from <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/mediateurs/medicaments-impact-cholinergique/acetylcholine-effets/>
- Almeida, C. M. R., Barroso, M. F., Moreira, M. M., Magalhães, J. M. C. S., & Durães, L. (2025). Direct electrochemical detection of tyramine in beer samples using a MWCNTs modified GCE. *Sensors*, 25(11), 3322. <https://doi.org/10.3390/s25113322>
- Ananou, G. (2024). Quels sont les liens entre RGO et santé bucco-dentaire ? Dr-Ananou Antibes – Site du Cabinet Dentaire. <https://dr-ananou-antibes-dentiste.fr/limpact-du-reflux-gastro-oesophagien-rgo-sur-les-dents/>
- Anil, S., Prasad Vijayan, S., & Krishnan Pandarathodiyil, A. (2021). Angular cheilitis – an updated overview of the etiology, diagnosis, and management. *International Journal of Dentistry and Oral Science*, 8(2), 1600–1605. <https://doi.org/10.19070/2377-8075-21000317>
- Anseau, M. (1988). *Les antidépresseurs*. Genève, Suisse: Médecine & Hygiène.
- Anseau, M. (1996). Les benzodiazépines. *Revue Médicale de Liège*, 51, 70–77.
- Anseau, M. (2004). Évaluation des paramètres d’activité de gélules d’extrait sec de passiflore selon un modèle « en étoile ». *Journal de Pharmacie de Belgique*, 59(4), 97–99.
- Aquaortail. (2020). Capacité tampon – définition et explications. Aquaortail. <https://www.aquaortail.com/dictionnaire/definition/8835/capacite-tampon>
- Aquaortail. (2023). Hydrazine – définition et explications. Aquaortail. <https://www.aquaortail.com/dictionnaire/definition/5477/hydrazine>
- Atack, J. R. (2005). The benzodiazepine binding site of GABAA receptors as a target for the development of novel anxiolytics. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 14(5), 601–618. <https://doi.org/10.1517/13543784.14.5.601>

- Bergman, H., Bhoopathi, P. S., & Soares-Weiser, K. (2018). Benzodiazepines for antipsychotic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1), CD000205. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000205.pub3>
- Bertilsson, L. (1978). Mechanism of action of benzodiazepines: The GABA hypothesis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 58(Suppl. 274), 19–26. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1978.tb02383.x>
- Bolla, V. L., Munnangi, S. R., Kumar, M. M., Koppulu, P., Swapna, L. A., Bolla, C. V. L., & Chowdary, U. K. (2017). Correlation between the pH of saliva, plaque and buffering capacity of saliva. *International Journal of Applied Dental Sciences*, 3(4), 48–50. <https://www.oraljournal.com/archives/2017/vol3issue4/PartA/3-4-20-253.pdf>
- Bonnay, M., Soeiro, T., Megard, R., Micallef, J., Rolland, B., & Chappuy, M. (2021). Usages et bon usage des benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques. *Annales Médico-Psychologiques, Revue Psychiatrique*, 179(10), 955–962. <https://doi.org/10.1016/j.amp.2021.08.009>
- Bourin, M. (1983). *Les antidépresseurs : de la clinique à la pharmacologie*. Paris: Ellipses.
- Brossi, A., Oliveira, G., Quintal, V. S. G., Giorgetti, L., & Civa, M. M. F. (2023). Compreendendo os efeitos farmacológicos dos benzodiazepínicos e o impacto negativo na memória. *Revista Brasileira de Ciências Biomédicas*, 4(1), 1–12. <https://doi.org/10.46675/rbcbm.v4i1.75>
- Caria, A., & Loubières, C. (2018). *Les médicaments psychotropes [Brochure]*. Psycom. https://www.psycom.org/wp-content/uploads/2024/04/PSYCOM_Brochures-A5_MP_med-psychotropes_WEB.pdf
- Carpenter, G. H. (2013). The secretion, components, and properties of saliva. *Annual Review of Food Science and Technology*, 4(1), 267–276. <https://doi.org/10.1146/annurev-food-030212-182700>
- Carra, M. C. (2018). *Traitement conservateur du bruxisme*. Elsevier Connect. <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/le-bruxisme-dans-le-traite-emc-de-ck-now-medicine-buccale>

- Chardon, F. (1999). Anxiolytiques, benzodiazépines et Buspar. Université de Lausanne.
<https://api.unil.ch/iris/server/api/core/bitstreams/c9a2de79-c428-4b0b-a043-22932ac6ffd3/content>
- Chew, M. L., Mulsant, B. H., Pollock, B. G., Lehman, M. E., Greenspan, A., Mahmoud, R. A., Kirshner, M. A., Sorisio, D. A., Bies, R. R., & Gharabawi, G. (2008). Anticholinergic activity of 107 medications commonly used by older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 56(7), 1333–1341. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.01737.x>
- Cleveland Clinic. (2023). Gingivitis: Symptoms & how to treat it. Cleveland Clinic Health Library. <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/10950-gingivitis-and-periodontal-disease-gum-disease>
- Cloos, J.-M. (2016). Benzodiazépines hypnotiques et anxiolytiques : mortalité et risques de dépendance [Doctoral thesis, Université de Liège]. ORBi ULiège.
<https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/315053/1/ThesisJMCloos.pdf>
- Cockburn, N., Pradhan, A., Taing, M. W., Kisely, S., & Ford, P. J. (2017). Oral health impacts of medications used to treat mental illness. *Journal of Affective Disorders*, 223, 184–193. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.07.037>
- Colon, P. (2012). *Prise en charge des différentes formes d'érosion* [Intervenção na jornada “Comprendre et traiter les lésions d'usure”, Maison de la Chimie, Paris]. Société Odontologique de Paris. Recuperado de <https://www.sop.asso.fr/les-journees/comptes-rendus/25-comprendre-et-traiter-les-lesions-d-usure/2>
- Cuvelier, E., Gressier, B., Fovet, T., Simon, N., Décaudin, B., & Amad, A. (2022). Prise en charge de l'hypersialorrhée iatrogène : revue de la littérature et recommandations pratiques. *L'Encéphale*, 48(6), 700–711. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2022.03.013>
- de Almeida, P. D. V., Grégio, A. M. T., Brancher, J. A., Ignácio, S. A., Machado, M. Â. N., de Lima, A. A. S., & Azevedo, L. R. (2008). Effects of antidepressants and benzodiazepines on stimulated salivary flow rate and biochemical composition of saliva. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, 106(1), 58–65. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2007.11.008>

- Del Mar Amador, M., Assouline, A., Degos, B., & Pradat, P. F. (2016). Prise en charge de l'hypersalivation dans les maladies neurologiques. *La Lettre du Neurologue*, 20(4), 92–95.
- Des Varannes, S. B. (2025). Reflux gastro-œsophagien de l'adulte. Douleurs : Évaluation – Diagnostic – Traitement, 26(2), 112–113.
<https://doi.org/10.1016/j.douler.2025.01.003>
- DeVane, C. L. (1994). Pharmacokinetics of the newer antidepressants: Clinical relevance. *The American Journal of Medicine*, 97(6A), 13S–23S. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(94\)90359-X](https://doi.org/10.1016/0002-9343(94)90359-X)
- Devenyi, P., & Wilson, M. (1971). Barbiturate abuse and addiction and their relationship to alcohol and alcoholism. *Canadian Medical Association Journal*, 104(3), 215–218.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4924250/>
- Edmondson, D. E., Mattevi, A., Binda, C., Li, M., & Hubalek, F. (2004). Structure and mechanism of monoamine oxidase. *Current Medicinal Chemistry*, 11(15), 1983–1993.
<https://doi.org/10.2174/0929867043364784>
- Einhorn, O. M., Georgiou, K., & Tompa, A. (2020). Salivary dysfunction caused by medication usage. *Physiology International*, 107(2), 195–208.
<https://doi.org/10.1556/2060.2020.00019>
- Ekström, J., Khosravani, N., Castagnola, M., & Messana, I. (2011). Saliva and the control of its secretion. In O. Ekberg (Ed.), *Dysphagia: Diagnosis and Treatment* (pp. 19–47). Springer. https://doi.org/10.1007/174_2011_481
- Fagiolini, A., Barone, P., Bellomo, A., Bondi, E., Colosimo, C., Fabbrini, G., Maina, G., Pompili, M., Tinazzi, M., Vita, A., & Cuomo, A. (2025). Diagnosis and management of tardive dyskinesia: from research to clinical practice. *Rivista di Psichiatria*, 60(2), 51–60. <https://doi.org/10.1708/4487.44874>
- Falisi, G., Rastelli, C., Panti, F., Maglione, H., & Quezada Arcega, R. (2014). Psychotropic drugs and bruxism. *Expert Opinion on Drug Safety*, 13(10), 1319–1326.
<https://doi.org/10.1517/14740338.2014.947262>

- Fasipe, O. (2018). Neuropharmacological classification of antidepressant agents based on their mechanisms of action. *Archives of Medicine and Health Sciences*, 6(1), 81–87. https://doi.org/10.4103/amhs.amhs_7_18
- Fioretti, F., & Haïkel, Y. (2010). Carie et sucres: Caries and sugars. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 4(5), 543–549. [https://doi.org/10.1016/S1957-2557\(10\)70120-6](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(10)70120-6)
- Garzone, P. D., & Kroboth, P. D. (1989). Pharmacokinetics of the newer benzodiazepines. *Clinical Pharmacokinetics*, 16(6), 337–364. <https://doi.org/10.2165/00003088-198916060-00002>
- GBD 2021 Oral Disorders Collaborators. (2025). Trends in the global, regional, and national burden of oral conditions from 1990 to 2021: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet*, 405(10482), 897–910. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)02811-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)02811-3)
- Gerdin, E. W., Einarson, S., Jonsson, M., Aronsson, K., & Johansson, I. (2005). Impact of dry mouth conditions on oral health-related quality of life in older people. *Gerodontology*, 22(4), 219–226. <https://doi.org/10.1111/j.1741-2358.2005.00087.x>
- Goldschen-Ohm, M. P. (2022). Benzodiazepine modulation of GABAA receptors: A mechanistic perspective. *Biomolecules*, 12(12), 1784. <https://doi.org/10.3390/biom12121784>
- Griffiths, J., Ravindran, A. V., Merali, Z., & Anisman, H. (2000). Dysthymia: a review of pharmacological and behavioral factors. *Molecular Psychiatry*, 5(3), 242–261. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000697>
- Guggenheimer, J., & Moore, P. A. (2003). Xerostomia: Etiology, recognition and treatment. *The Journal of the American Dental Association*, 134(1), 61–69. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2003.0018>
- Haefely, W. (1983). The biological basis of benzodiazepine actions. *Journal of Psychoactive Drugs*, 15(1–2), 19–39. <https://doi.org/10.1080/02791072.1983.10472119>
- Hawkins, P. C. H., & Roper-Hall, B. H. (1935). The barbiturates: their chemistry, action, and toxicology. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 28(7), 911–922. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2075623/>

- Humphrey, S. P., & Williamson, R. T. (2001). A review of saliva: normal composition, flow, and function. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 85(2), 162–169.
<https://doi.org/10.1067/mpr.2001.113778>
- IHME (Institute for Health Metrics and Evaluation). (2020). Mental health. IHME, University of Washington. <https://www.healthdata.org/research-analysis/health-risks-issues/mental-health>
- Ito, K., Yamada, Y., Nakamura, K., Sawada, Y., & Iga, T. (1993). Classification of benzodiazepine hypnotics in humans based on receptor occupancy theory. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, 21(1), 31–41.
<https://doi.org/10.1007/BF01061774>
- Javelot, H., Meyer, G., Becker, G., Post, G., Runge, V., Pospieszynski, P., Schneiderlin, T., Armand-Branger, S., Michel, B., Weiner, L., Gitahy Falcão Faria, C., Drapier, D., Fakra, E., Fossati, P., Haffen, E., Yrondi, A., & Hingray, C. (2021). Anticholinergic scales: use in psychiatry and update of the anticholinergic impregnation scale. *L'Encéphale*, 47(5), 389–399. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2021.09.004>
- Jung, H., Choung, R. S., & Talley, N. J. (2010). Gastroesophageal reflux disease and sleep disorders: evidence for a causal link and therapeutic implications. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 16(1), 22–29.
<https://doi.org/10.5056/jnm.2010.16.1.22>
- Kettaneh, A., Fain, O., Stirnemann, J., & Thomas, M. (2002). Les troubles du goût. *La Revue de Médecine Interne*, 23(7), 622–631. [https://doi.org/10.1016/S0248-8663\(02\)00623-9](https://doi.org/10.1016/S0248-8663(02)00623-9)
- Kopittke, L., Gomez, R., & Barros, H. M. T. (2005). Opposite effects of antidepressants on unstimulated and stimulated salivary flow. *Archives of Oral Biology*, 50(1), 17–21.
<https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2004.08.006>
- Laluque, J., d’Incau, E., & Brocard, D. (2014). Lésions d’usure et bruxismes chez l’adulte. Première partie. *Revue d’Odonto-Stomatologie*, 43(1), 88–98.
- Lee, K., & Lynch, N. M. (2024). Reflux gastro-œsophagien (RGO). *Manuels MSD pour le grand public*. <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-digestifs/maladies-de->

- l-%C5%93sophage-et-de-la-d%C3%A9glutition/reflux-gastro-%C5%93sophagien-rgo
- Lima Silva, I., Barroso De Alencar, L. B., & Araújo, S. C. (2021). Tratamentos da halitose: uma revisão sistemática qualitativa dos últimos cinco anos. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial*, 62(3), 133–140. <https://doi.org/10.24873/j.rpemd.2021.10.846>
- Lobbezoo, F., Ahlberg, J., Glaros, A. G., Kato, T., Koyano, K., Lavigne, G. J., de Leeuw, R., Manfredini, D., Svensson, P., & Winocur, E. (2013). Bruxism defined and graded: an international consensus. *Journal of Oral Rehabilitation*, 40(1), 2–4. <https://doi.org/10.1111/joor.12011>
- Lôo, H., Galinowski, A., Poirier, M. F., Chauchot, F., Hartmann, F., Krebs, M. O., & Olié, J. P. (2004a). Antidépresseurs. Classifications. *EMC – Psychiatrie*, 1(4), 246–254. <https://doi.org/10.1016/j.emcps.2004.06.004>
- Lôo, H., Galinowski, A., Poirier, M. F., Hartmann, F., Krebs, M. O., Chauchot, F., & Olié, J. P. (2004b). Antidépresseurs. Historique. *EMC – Psychiatrie*, 1(4), 243–245. <https://doi.org/10.1016/j.emcps.2004.06.005>
- Lôo, H., Poirier, M. F., Chauchot, F., Galinowski, A., Hartmann, F., Krebs, M. O., & Olié, J. P. (2004c). Antidépresseurs. Données sur les propriétés pharmacocinétiques. *EMC – Psychiatrie*, 1(4), 260–265. <https://doi.org/10.1016/j.emcps.2004.06.001>
- L'Assurance Maladie. (2025). Consultation et traitement en cas de sécheresse de la bouche. Ameli.fr. <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/secheresse-bouche/consultation-traitement>
- Manfredini, D., Ahlberg, J., Mura, R., & Lobbezoo, F. (2015). Bruxism is unlikely to cause damage to the periodontium: findings from a systematic literature assessment. *Journal of Periodontology*, 86(4), 546–555. <https://doi.org/10.1902/jop.2014.140539>
- McGrath, C., Burrows, G. D., & Norman, T. R. (2000). The benzodiazepines: a brief review of pharmacology and therapeutics. In M. Briley & D. Nutt (Eds.), *Anxiolytics* (pp. 1–11). Birkhäuser. https://doi.org/10.1007/978-3-0348-8470-9_1

- Mecheri, A. (2018). Antidépresseurs (Cours en ligne, PDF). Faculté de Médecine, Université de Constantine. <https://facmed.univ-constantine3.dz/wp-content/uploads/2023/11/ATD-Dr-Mecheri-I.pdf>
- Metta, V., Chung-Faye, G., Benamer, H. T. S., Mrudula, R., Goyal, V., Falup-Pecurariu, C., Muralidharan, N., Deepak, D., Abdulraheem, M., Borgohain, R., & Chaudhuri, K. R. (2023). Hiccups, hypersalivation, hallucinations in Parkinson's disease: new insights, mechanisms, pathophysiology, and management. *Journal of Personalized Medicine*, 13(5), 711. <https://doi.org/10.3390/jpm13050711>
- Milan, N., & Disa, E. (2010). Chimie et toxicologie médico-légale : de la détection de l'arsenic à celle de la soumission chimique. *L'Actualité Chimique*, (342–343), 13–21.
- Mizutani, S., Ekuni, D., Tomofuji, T., Azuma, T., Kataoka, K., Yamane, M., Iwasaki, Y., & Morita, M. (2015). Relationship between xerostomia and gingival condition in young adults. *Journal of Periodontal Research*, 50(1), 74–79. <https://doi.org/10.1111/jre.12183>
- Muster, D., Valfrey, J., & Kuntzmann, H. (2005). Médicaments psychotropes en stomatologie et en odontologie. *EMC – Stomatologie*, 1(3), 175–192. <https://doi.org/10.1016/j.emcsto.2005.07.001>
- National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. (2019). Vesicular monoamine transporter 2 (VMAT2) inhibitors. In *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548187/>
- Nederfors, T., Isaksson, R., Mörnstad, H., & Dahlöf, C. (1997). Prevalence of perceived symptoms of dry mouth in an adult Swedish population – relation to age, sex and pharmacotherapy. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 25(3), 211–216. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0528.1997.tb00928.x>
- Okubo, M., & Kawaguchi, M. (1998). Inhibitory regulation of amylase release in rat parotid acinar cells by benzodiazepine receptors. *European Journal of Pharmacology*, 359(2–3), 243–249. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(98\)00628-1](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(98)00628-1)
- Okubo, M., & Kawaguchi, M. (2010). Co-operative effect between γ -aminobutyric acid A receptors and central-type benzodiazepine receptors on amylase release in rat parotid

- acinar cells. *Journal of Pharmacological Sciences*, 112(2), 247–250.
<https://doi.org/10.1254/jphs.09269sc>
- OMS (Organisation mondiale de la Santé). (2022a). Selon l’OMS, le défaut de soins bucco-dentaires touche près de la moitié de la population mondiale.
<https://www.who.int/fr/news/item/18-11-2022-who-highlights-oral-health-neglect-affecting-nearly-half-of-the-world-s-population>
- OMS (Organisation mondiale de la Santé). (2022b). Transformer la santé mentale pour tous : Rapport mondial sur la santé mentale.
<https://www.who.int/fr/publications/i/item/9789240050860>
- OMS (Organisation mondiale de la Santé). (2024). Santé bucco-dentaire.
<https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/oral-health>
- ONUDC (Office des Nations Unies contre la Drogue et le Crime). (2018). Rapport mondial sur les drogues 2018.
https://www.unodc.org/wdr2018/field/WDR18_ExSum_French.pdf
- Pesci-Bardon, C., & Prêcheur, I. (2011). Conduites addictives : tabac, alcool, psychotropes et drogues illicites – impacts sur la santé bucco-dentaire. (Rapport).
https://www.infosdentistesaddictions.org/EMC_addictions_santeBD.pdf
- Pharmacomédicale. (2024). Benzodiazépines.
<https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/benzodiazepines>
- Pharmacomédicale. (2025). Antidépresseurs : Les points essentiels.
<https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antidepresseurs-les-points-essentiels>
- Picciotto, M. R., Higley, M. J., & Mineur, Y. S. (2012). Acetylcholine as a neuromodulator: cholinergic signaling shapes nervous system function and behavior. *Neuron*, 76(1), 116–129. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.08.036>
- Picos, A., Badea, M. E., & Dumitrascu, D. L. (2018). Dental erosion in gastro-esophageal reflux disease: a systematic review. *Clujul Medical*, 91(4), 387–390.
<https://doi.org/10.15386/cjmed-1017>

- Reddy, S. V., Kumar, M. P., Sravanthi, D., Habeeb, A. H. B., Mohsin, B., & Anuhya, V. (2014). Bruxism: a literature review. *Journal of International Oral Health (JIOH)*, 6(6), 105–109. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4295445/>
- Revet, A., Montastruc, F., Roussin, A., Raynaud, J. P., Lapeyre-Mestre, M., & Nguyen, T. T. H. (2020). Antidepressants and movement disorders: a postmarketing study in the world pharmacovigilance database. *BMC Psychiatry*, 20(1), 308. <https://doi.org/10.1186/s12888-020-02711-z>
- Reynolds, D. S. (2008). The value of genetic and pharmacological approaches to understanding the complexities of GABAA receptor subtype functions: the anxiolytic effects of benzodiazepines. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 90(1), 37–42. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2008.03.015>
- Rickels, K., & Schweizer, E. (1990). Clinical overview of serotonin reuptake inhibitors. *Journal of Clinical Psychiatry*, 51(Suppl. B), 9–12.
- Rosenbaum, J. F. (2005). Attitudes toward benzodiazepines over the years. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66(Suppl. 2), 4–8.
- Roujeau, J. C., Ghislain, P. D., & Valleyrie-Allanore, L. (2023). Stevens-Johnson syndrome. In *Evidence-Based Dermatology* (3rd ed., pp. 578–585). Wiley-Blackwell. <https://doi.org/10.1002/9781118357606.ch68>
- Roy-Byrne, P. P. (2005). The GABA–benzodiazepine receptor complex: structure, function, and role in anxiety. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66(Suppl. 2), 14–20.
- Sam, C., & Bordoni, B. (2023). Physiology, acetylcholine. In *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing. <http://europepmc.org/books/NBK557825>
- Scully, C. (2003). Drug effects on salivary glands: dry mouth. *Oral Diseases*, 9(4), 165–176. <https://doi.org/10.1034/j.1601-0825.2003.03967.x>
- Seymour, R. A., & Rudralingham, M. (2008). Oral and dental adverse drug reactions. *Periodontology 2000*, 46(1), 9–26. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2008.00226.x>
- Ship, J. A., Pillemer, S. R., & Baum, B. J. (2002). Xerostomia and the geriatric patient. *Journal of the American Geriatrics Society*, 50(3), 535–543. <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2002.50123.x>

- Steffen, A., Jost, W., Bäumer, T., Beutner, D., Degenkolb-Weyers, S., Groß, M., Grosheva, M., Hakim, S., Kahl, K. G., Laskawi, R., Lencer, R., Löhler, J., Meyners, T., Rohrbach-Volland, S., Schönweiler, R., Schröder, S. C., Schröder, S., Schröter-Morasch, H., Schuster, M., ... Guntinas-Lichius, O. (2019). Hypersalivation: update of the German S2k guideline (AWMF) in short form. *Journal of Neural Transmission*, 126(7), 853–862. <https://doi.org/10.1007/s00702-019-02000-4>
- Tasseti, P. (2015). *Complications orales des médicaments neuroleptiques* [Thèse d'exercice, Université de Lorraine].
- Teboul, E., & Chouinard, G. (1990). A guide to benzodiazepine selection. Part I: Pharmacological aspects. *Canadian Journal of Psychiatry*, 35(8), 700–710. <https://doi.org/10.1177/070674379003500811>
- Teboul, E., & Chouinard, G. (1991). A guide to benzodiazepine selection. Part II: Clinical aspects. *Canadian Journal of Psychiatry*, 36(1), 62–73. <https://doi.org/10.1177/070674379103600117>
- Thippanna, R. K., & Ramu, V. C. (2017). Prevalence of dental attrition and its severity in relation to age and gender: a clinical study. *CODS Journal of Dentistry*, 9(1), 16–21. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10063-0027>
- Tigchelaar, H. K. N. (2008). Stevens-Johnson syndrome. *Contemporary Pediatrics*. <https://www.contemporarypediatrics.com/view/stevens-johnson-syndrome>
- Tschoppe, P., Wolgin, M., Pischon, N., & Kielbassa, A. M. (2009). Etiologic factors of hyposalivation and consequences for oral health. *Quintessence International*, 40(6), 463–473. PMID: 20305867
- UFSBD (Union Française pour la Santé Bucco-Dentaire). (2025). *L'érosion dentaire : attention aux acides ! Ma Bouche Ma Santé*. https://www.mabouchemasante.fr/fiche_buccodentaire/lerosion-dentaire-attention-aux-acides/
- Untu, I., Pancu, G., Antohe, M. E., Chiriță, R., & Boloș, A. (2020). The impact of psychotrope medication on oral health. *Romanian Journal of Oral Rehabilitation*, 12(1), 83–87.

- Verdoux, H., Tournier, M., Cougnard, A., Martin, K., & Bégaud, B. (2006). Pharmaco-épidémiologie des médicaments psychotropes : utilisation et impact en conditions réelles d'utilisation. *Thérapie*, 61(1), 17–22. <https://doi.org/10.2515/therapie:2006006>
- Vidal. (2021). Comment combattre de la mauvaise haleine ? Vidal. <https://www.vidal.fr/maladies/bouche-dents/mauvaise-haleine/traitements.html>
- Vidal. (2022, September 1). Les médicaments antidépresseurs – Dépression de l'adulte. Vidal. <https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/depression-adulte/medicaments.html>
- Weill, A., Orly, A., Thomas, L., Zaghib, K., Assier, H., & Igen-Houz-Oro, S. (2022). Prise en charge des toxidermies graves induites par les antidépresseurs et les antipsychotiques : comment les prendre en charge ? *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie – FMC*.
- Wick, J. Y. (2013). The history of benzodiazepines. *Consultant Pharmacist*, 28(9), 538–548. <https://doi.org/10.4140/TCP.n.2013.538>
- Zhang, D., Jiang, H., Chen, J., & Wang, X. (2022). Buffering capacity of saliva influences the perception of acid-related sensory properties. *Food Quality and Preference*, 97, 104454. <https://doi.org/10.1016/j.foodqual.2021.104454>

