



**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**Terapêutica com antidepressivos em Medicina Dentária**

Trabalho submetido por  
**Lucas Rechia Corrêa**  
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

**Outubro de 2021**





**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**Terapêutica com antidepressivos em Medicina Dentária**

Trabalho submetido por  
**Lucas Rechia Corrêa**  
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado pela  
**Prf Doutora, Isabel Margarida Costa**

**Outubro de 2021**



## **Resumo**

Os antidepressivos são medicamentos habitualmente utilizados na psiquiatria; todavia, em virtude de seus efeitos fisiológicos e psicossomáticos, podem ser utilizados como opção terapêutica em certas patologias encontradas em Medicina Dentária. Desta forma, o conhecimento das características farmacoterapêuticas deste grupo farmacológico pode ser de extrema importância na vida clínica dos Médicos Dentistas. Esta monografia apresenta como objetivo efetuar uma revisão bibliográfica do uso de antidepressivos na Medicina Dentária, abordando seus mecanismos de ação e aplicações terapêuticas no tratamento de pacientes. Foi realizada uma pesquisa em seis bases de dados eletrônicas, sem nenhuma restrição de idioma ou data de publicação. Foram selecionados 101 artigos de interesse científico relacionados ao tema, para utilização neste trabalho. Com isto, os antidepressivos demonstraram, em geral, uma eficácia satisfatória nas patologias abordadas, nomeadamente no tratamento da dor e do desconforto presentes na disfunção temporomandibular crônica, na dor facial atípica e na nevralgia pós herpética. Os estudos apontam ainda uma boa eficácia dos antidepressivos na remissão dos sintomas na síndrome da boca ardente. Alguns antidepressivos apresentaram uma redução significativa da dor associada à neuralgia do trigêmeo. Também na ansiedade generalizada esta classe de fármacos demonstrou eficácia terapêutica. Desta forma, os antidepressivos merecem consideração ao ponderar-se uma opção terapêutica, especialmente nos casos que tratamentos convencionais se demonstrem ineficazes.

**Palavras chave:** Antidepressivos; Medicina Dentária; Terapêutica



## **Abstract**

Antidepressants are medications commonly used in psychiatry; however, due to their physiological and psychosomatic effects, they can be used as a therapeutic option in certain pathologies found in dentistry. Knowledge of the pharmacotherapeutic characteristics of this pharmacological group can be extremely important in the clinical life of Dentists. Thus, this monograph aims to carry out a literature review of the use of antidepressants in dentistry, addressing their mechanisms of action and therapeutic applications in the treatment of patients. A search was carried out in six electronic databases, with no restriction on language or publication date. 101 articles of scientific interest related to the topic were selected for use in this work. Antidepressants demonstrated a general satisfactory efficacy in the pathologies addressed, namely in the treatment of pain and discomfort present in chronic temporomandibular disorders, atypical facial pain and post-herpetic neuralgia. Studies have shown a good efficacy of antidepressants in remission of symptoms in burning mouth syndrome, and some have significantly reduced pain associated with trigeminal neuralgia. Also, in generalized anxiety, this class of drugs, show a promising therapeutic efficacy. Thus, antidepressants deserve consideration when choosing a therapeutic option, especially in cases where conventional treatments prove to be ineffective.

**Keywords:** Antidepressants; Dentistry; Therapy



# Índice

I - Introdução.....	13
II – Desenvolvimento .....	15
1 - Antidepressivos: introdução histórica.....	15
2 - Classificação e mecanismos de ação dos antidepressivos.....	17
2.1 - Antidepressivos Inibidores da Monoaminoxidase .....	18
2.2 - Antidepressivos Tricíclicos.....	20
2.3 - Antidepressivos inibidores seletivos da recaptção de serotonina.....	23
2.4 - Inibidor seletivo de recaptção de 5-HT/NA (ISRSN) .....	25
2.5 - Inibidores de recaptção de serotonina e antagonista $\alpha$ -2 (IRSA).....	26
2.6 - Inibidor seletivo de recaptção de noradrenalina.....	29
2.7 - Inibidor seletivo de recaptção de dopamina .....	30
3 - Usos dos antidepressivos em Medicina Dentária.....	33
3.1 – Disfunção temporomandibular .....	33
3.2 – Síndrome da boca ardente .....	37
3.3 – Dor facial atípica .....	41
3.4 - Nevralgia do trigémeo.....	45
3.5 – Nevralgia pós-herpética.....	48
3.6 – Transtorno de ansiedade.....	54
III. Conclusão.....	59
Bibliografia .....	61



## Índice de Figuras

Figura 1: Sinapse neuronal.....	17
Figura 2: Mecanismo de ação dos antidepressivos inibidores da monoaminoxidase.....	18
Figura 3: Mecanismo de ação dos antidepressivos tricíclicos.....	21
Figura 4: Mecanismo de ação dos antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina.....	23
Figura 5: Resumo do estudo e resultados obtidos por Inagaki et al. (2007).....	36
Figura 6: Resumo do estudo e resultados obtidos por Kim, Lee et Shim (2014).....	39
Figura 7: Resumo do estudo e resultados obtidos por Feinmann, Harris e Cawley (1984).....	42
Figura 8: Resumo do estudo e resultados obtidos por Adisa et al. (2012).....	47
Figura 9: Resumo do estudo e resultados obtidos por Achar et al. (2012).....	53
Figura 10: Resumo do estudo e resultados obtidos por Bandelow et al. (2017).....	57



## Índice de Tabelas

Tabela 1: Classificação dos efeitos secundários dos IMAO.....	19
Tabela 2: Interações medicamentosas dos IMAO.....	20
Tabela 3: Classificação dos efeitos secundários dos ADT.....	22
Tabela 4: Interações medicamentosas dos ADT.....	22
Tabela 5: Interações medicamentosas dos ISRS.....	24
Tabela 6: Classificação dos efeitos secundários dos ISRS.....	25
Tabela 7: Classificação dos efeitos secundários ISRSN.....	26
Tabela 8: Classificação dos efeitos secundários dos IRSA (Nefazodona).....	27
Tabela 9: Classificação dos efeitos secundários da Trazodona.....	28
Tabela 10: Interações medicamentosas dos IRSA (Nefazodona e Trazodona).....	28
Tabela 11: Classificação dos efeitos secundários da Reboxetina.....	29
Tabela 12: Classificação dos efeitos secundários da Bupropiona.....	30
Tabela 13: Classificação das interações medicamentosas da Bupropiona.....	31



## Lista de Abreviaturas

ADT	Antidepressivos Tricíclicos
ATM	Articulação temporomandibular
CYP	Isoenzimas do citocromo P450
DFA	Dor facial atípica
DTM	Disfunção temporomandibular
IINS	Inibidor irreversível não seletivo
IIS	Inibidor irreversível seletivo
IMAO	Inibidor da monoaminaoxidase
IRS	Inibidor reversível seletivo
IRSA	Inibidor de recaptção de serotonina e antagonista $\alpha$ -2
ISRD	Inibidor seletivo de recaptção de dopamina
ISRN	Inibidor seletivo de recaptção de noradrenalina
ISRS	Inibidor seletivos da recaptção de serotonina
ISRSN	Inibidor seletivo de recaptção de serotonina e noradrenalina
MAO	Monoaminaoxidase
MPQ	Questionário de Dor McGill ( <i>McGill Pain Questionnaire</i> )
NA	Noradrenalina
NPH	Nevralgia pós-herpética
NT	Nevralgia do trigémeo
OCDE	Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico
SBA	Síndrome da boca ardente
SNC	Sistema Nervoso Central
TAG	Transtorno de ansiedade generalizada
VAS	Escala visual analógica ( <i>Visual Analogical Scale</i> )
5-HT	Serotonina (5-hidroxitriptamina)



## **I - Introdução**

Os antidepressivos orais foram descobertos na década de 50 do século passado, o que acarretou um avanço revolucionário na psicofarmacologia e psiquiatria (1, 2). Este grupo de fármacos faz parte dos medicamentos psicotrópicos (3). Inicialmente, eram utilizados como tratamento para a tuberculose, mas foi rapidamente observado um efeito antidepressivo, uma vez que administrados em pacientes moribundos, acometidos pela doença, estes foram descobertos a dançar nos corredores do Hospital (2). Os antidepressivos têm sido cada vez mais utilizados, sendo Portugal um dos países da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico com maior consumo, tendo este mais que triplicado entre 2000 e 2017 (4). Apresentam muitas indicações em psiquiatria, podendo ser utilizados em pacientes com distúrbios mentais, distúrbios do sono, distúrbios alimentares, depressão, desabituação tabágica e toxicodependentes (5,6).

Apesar de seus vários usos na psicofarmacologia, estes fármacos têm também outras aplicações e foram introduzidos na Medicina Dentária em 1966. Inicialmente foram utilizados como opção terapêutica no tratamento da dor neuropática, devido às suas propriedades de mediadores da dor, pois apresentam a capacidade de diminuir a transmissão nervosa periférica recetora de dor, modificando a percepção individual da dor (5,7,8,9). No entanto, apesar de ainda serem pouco utilizados em situações clínicas, estes fármacos apresentam outros usos em Medicina Dentária. Os antidepressivos podem promover relaxamento muscular e ação analgésica nas disfunções temporomandibulares (10,11), auxiliar pacientes que apresentam transtorno de ansiedade durante os tratamentos dentários (12,13) e tratar pacientes que apresentam síndrome da boca ardente, em que a dor, depressão e ansiedade são fatores importantes da doença (5,14,15).

É importante que o Médico Dentista esteja a par dos diversos benefícios terapêuticos dos antidepressivos em Medicina Dentária, devendo também estar ciente das consequências do seu uso inadequado. Este grupo de fármacos pode provocar tolerância e várias reações adversas de relevância clínica em Medicina Dentária, como xerostomia, aparecimento de bruxismo no sono e falha na osseointegração dos implantes orais (3,5,6,16,17).

Assim, esta monografia tem como objetivo efetuar uma revisão bibliográfica do uso de antidepressivos em Medicina Dentária, abordando os seus mecanismos de ação, aplicações terapêuticas para o tratamento de pacientes nas consultas de Medicina Dentária, destacando ainda as reações adversas que podem advir da utilização destes fármacos.

Para tal, serão consultadas bases de dados online, nomeadamente PubMed, Google Académico, ScienceDirect, ResearchGate, Scielo e o repositório da Biblioteca da IUEM, através de pesquisa avançada, com as palavras-chave: antidepressivos; Medicina Dentária; tratamento e terapêutica em combinação e outras palavras que se revelem úteis durante a pesquisa, com data de publicação entre 2000 e 2020. Serão selecionados e analisados artigos e documentos de interesse científico relevante, que abordem antidepressivos em Medicina Dentária, seus mecanismos de ação ou reações adversas, em língua portuguesa e inglesa. Adicionalmente, poderão ainda ser consultados alguns livros científicos e trabalhos académicos de conteúdo complementar.

## **II – Desenvolvimento**

### **1 - Antidepressivos: introdução histórica**

Os fármacos psicotrópicos denominam uma ampla categoria de medicamentos que agem no Sistema Nervoso Central (SNC). Foram introduzidos na prática biomédica por volta da década de 1950, no início da “Era da Psicofarmacologia” (18). No entanto, antes de chegarem às suas funções na psiquiatria, e outras áreas de saúde, estes fármacos apresentam uma história fascinante.

Apesar de sua pesquisa ter início em 1870, a sua relevância histórica inicia-se apenas no final da segunda guerra mundial, quando os Aliados encontraram uma vasta quantidade de um composto denominada hidrazina. Esta servia de propulsor para os foguetes V2 dos alemães, e acabou por ser distribuída às indústrias químicas e farmacêuticas. Ao ser estudada, foi descoberto que poderia ser empregada como tratamento contra a tuberculose. No entanto, foi rapidamente observado seu efeito antidepressivo, uma vez que ao ser administrada em pacientes moribundos, acometidos pela doença, foram descobertos a dançar nos corredores do Hospital, dando assim ao fármaco uma nova utilidade. Este fármaco foi posteriormente denominado de Antidepressivo Inibidor da Monoaminoxidase (IMAO) (2). A história dos antidepressivos tricíclicos começou em 1883, com a síntese das primeiras fenotiazinas, através de experiências com corantes químicos. Porém, na época, ainda não se tinha descoberto um uso na área têxtil, permanecendo guardado até em 1899, quando foi utilizado como base para a síntese de iminodibenzil. Infelizmente, este composto químico foi esquecido até a década de 50, quando a empresa parisiense Rhône-Poulenc em colaboração com o Instituto Pasteur, desenvolveu alguns anti-histamínicos. Os testes farmacológicos realizados sobre estes novos compostos revelaram que a maioria deles tinham, em maior ou menor grau, efeitos anti-histamínicos, além de propriedades sedativas, analgésicas e antiespasmódicas (2,19).

Apesar de partilharem histórias deslumbrantes, quando estes dois tipos de antidepressivos foram introduzidos no mercado, apenas os Antidepressivos Tricíclicos se mantiveram disponíveis, pois os antidepressivos IMAO eram vendidos apenas como medicamentos de tratamento para a tuberculose e apresentavam uma alta toxicidade, o que levou à sua retirada do mercado (2).



## 2 - Classificação e mecanismos de ação dos antidepressivos

Os antidepressivos podem ser classificados de acordo com a estrutura química ou preferencialmente, em função de seu mecanismo de ação, pois os antidepressivos de nova geração não apresentam estruturas semelhantes entre si. Estes fármacos produzem elevação na concentração de neurotransmissores na fenda sináptica, através da inibição do metabolismo, bloqueio de recaptação neuronal ou ação nos recetores pré-sinápticos (2). O cérebro é composto por um grande número células nervosas que formam uma rede neural complexa. Afim de compreendermos o funcionamento dos antidepressivos devemos entender a atividade química da comunicação dos neurónios: esta comunicação é realizada através de neurotransmissores sintetizados pelos próprios neurónios e armazenados em vesículas presentes no terminal do axónio, que podem estimular ou inibir o neurónio seguinte, conforme representado na Figura 1 (20).

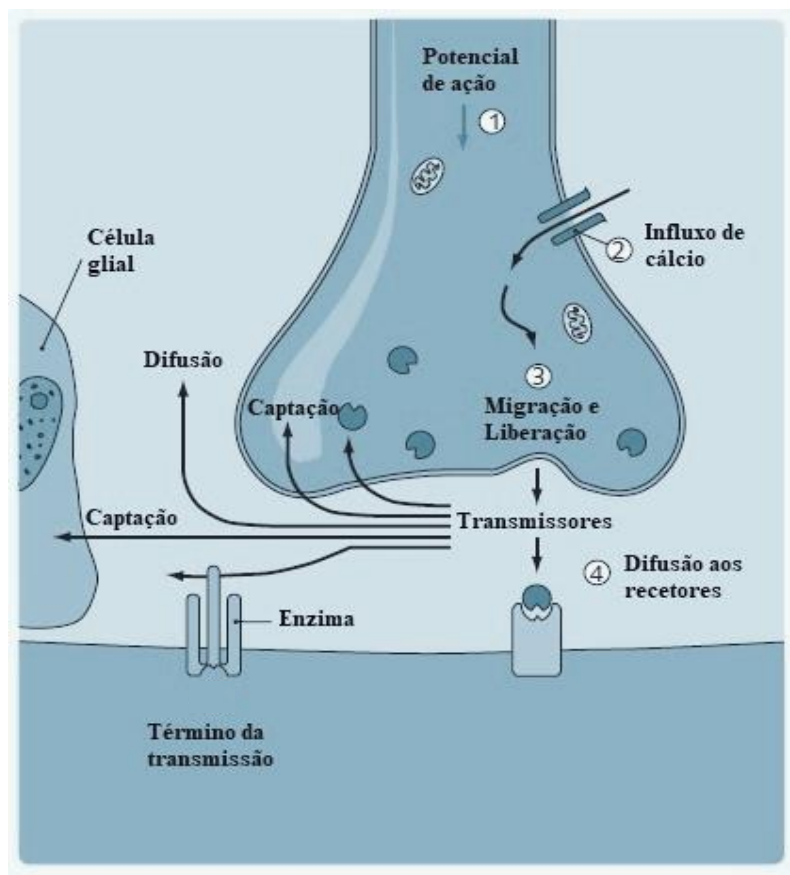


Figura 1: Sinapse neuronal.

Os impulsos nervosos (1) geram um influxo de cálcio (2), que desencadeia a liberação de neurotransmissores na fenda sináptica por meio de exocitose (3). A interação com a membrana pós-sináptica é realizada por meio de recetores proteicos altamente específicos (4). Adaptado de: Ross, J. (2012). Nervous System. 4 Ed. Mosby Elsevier. Edinburgh

## 2.1 - Antidepressivos Inibidores da Monoaminaoxidase

A enzima monoaminaoxidase (MAO) está presente na membrana externa das mitocôndrias (21). Esta enzima intervém no metabolismo de alguns neurotransmissores e apresenta dois subtipos, A e B. A MAO-A é responsável pela metabolização da serotonina (5HT) e noradrenalina (NA), encontrando no sistema nervoso. A inibição desta enzima está associada ao efeito antidepressivo, pois uma vez inibida precede-se o acúmulo de 5HT e NA, resultando numa melhoria do estado depressivo. A MAO-B metaboliza feniletilamina e a dopamina (22). O tipo B apresenta um papel fundamental na regulação da pressão sanguínea, sendo encontrada em tecidos não nevosos, como por exemplo nas plaquetas (21). O mecanismo de ação dos antidepressivos inibidores da monoaminaoxidase (IMAO) está esquematicamente representado na Figura 2.

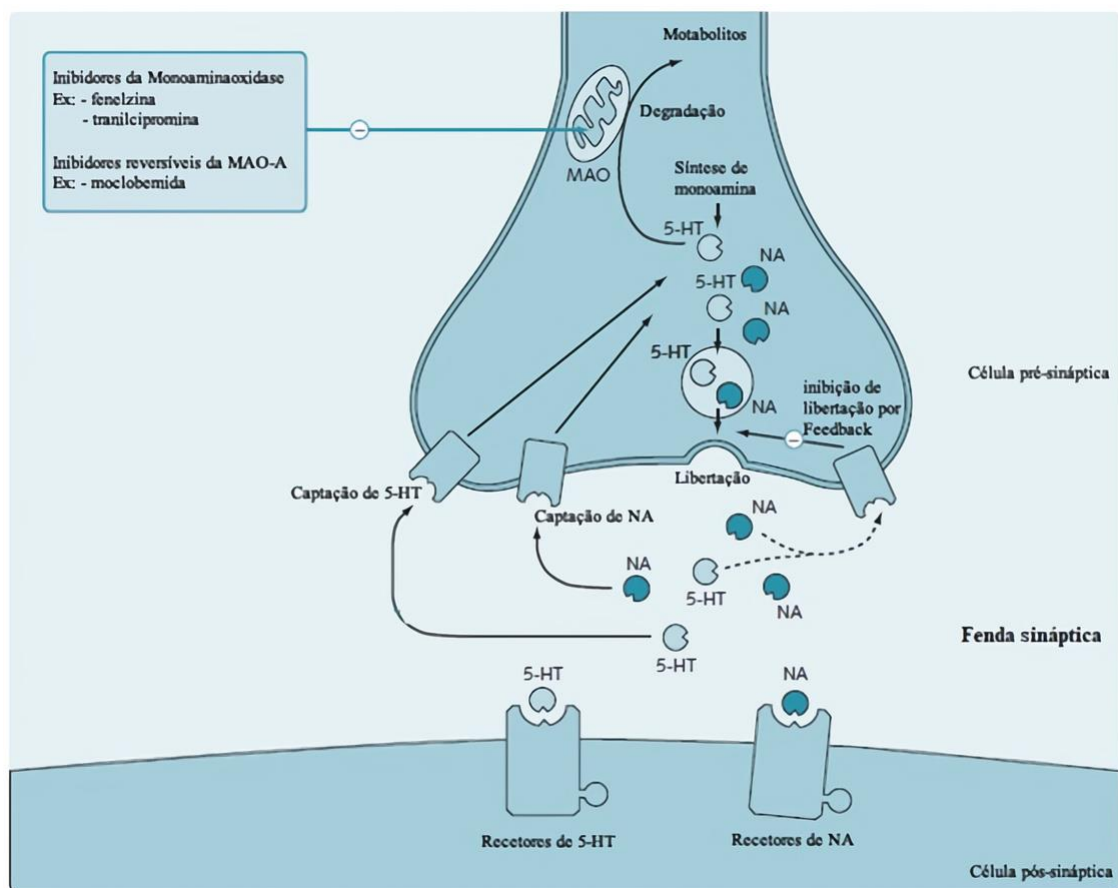


Figura 2: Mecanismo de ação dos antidepressivos inibidores da monoaminaoxidase. Adaptado de: Battista, E. (2012). *Pharmacology*. 4 Ed. Mosby Elsevier. London.

Os IMAO podem ser divididos em 3 grupos: os inibidores irreversíveis não seletivos (IINS), os inibidores irreversíveis seletivos (IIS), e os inibidores reversíveis seletivos (IRS) (21). Como exemplos temos: a iproniazida, um IINS utilizado no tratamento de tuberculose; a selegilina, um IIS utilizado no tratamento de Parkinson e a moclobemida, um IRS utilizado como fármaco para tratamento da depressão. O início de ação dos IMAO ocorre no organismo entre 7 a 10 dias após serem administrados e impedem a atividade enzimática por um período de 10 dias. Este bloqueio resulta na elevação da concentração de serotonina, noradrenalina e dopamina nas regiões do sistema nervoso central e no sistema nervoso simpático. O aumento destes neurotransmissores, desencadeia a subsensibilização de recetores  $\alpha_2$  ou  $\beta$ -adrenérgicos e de serotonina (22).

Os IMAO apresentam diversos efeitos adversos que representam riscos de diferentes importâncias clínicas (Tabela 1), assim como diversas interações medicamentosas (Tabela 2). A alimentação do paciente é também um fator de extrema importância ao prescrever-se este tipo de antidepressivo, mesmo após a interrupção do fármaco. Alimentos e bebidas que contenham tiramina devem ser evitados, pois a MAO presente no fígado e intestino é responsável pela degradação desta enzima. Se a MAO se encontra inibida, ocorre acumulação de tiramina no organismo, resultando no aumento acentuado da pressão arterial de forma potencialmente fatal. Este efeito é ainda agravado no uso de IMAO não seletivos, devido ao bloqueio da MAO-B (1). Perante à importante função da MAO-B na regulação da pressão arterial, os IMAO seletivos da MAO-A foram criados como opção terapêutica mais segura, diminuindo o risco de crises hipertensivas (23).

Tabela 1: Classificação dos efeitos secundários dos IMAO (23).

Necessidade de atenção médica	
<b>Frequentes</b>	Vertigens; tonturas.
<b>Menos frequentes</b>	Diarreia; edema nos pés e tornozelos; taquicardia; palpitações.
<b>Raros</b>	Hepatite; leucopenia; mioclonia.
Necessidade de atenção médica se persistirem	
<b>Frequentes</b>	Efeito anticolinérgico; síndrome da secreção inadequada da hormona antidiurética (diminuição na produção de urina); visão turva; dificuldades no sono; disfunção sexual (ambos os sexos); aumento da sudorese; fraqueza.
<b>Raros</b>	Anorexia; arrepios; obstipação; boca seca.

Tabela 2: Interações medicamentosas dos IMAO (1).

Fármaco	Interação
<b>Anticolinérgicos</b>	Potencialização dos efeitos
<b>Anti-hipertensivos</b>	Reserpina: agitação; potencialização de efeitos hipotensores Clonidina: potencialização de efeitos hipotensores Tiazídicos: potencialização de efeitos hipotensores Guanetidina: inibição dos efeitos anti-hipertensivos
<b>Álcool/Alimentos</b>	Crises hipertensivas com bebidas ricas em tiramina (exemplo: vinho)
<b>Agentes Hipoglicemiantes</b>	Potencialização do efeito hipoglicemiante

## 2.2 - Antidepressivos Tricíclicos

Os antidepressivos tricíclicos (ADT) apresentam em sua composição três anéis de carbono, e concentrando-se principalmente em tecidos cerebrais e no miocárdio. O seu mecanismo de ação pode ser evidenciado nos dois níveis sinápticos. A nível pré-sináptico, ocorre bloqueio da reabsorção de monoaminas, especialmente noradrenalina e serotonina. As aminas terciárias inibem a recaptação de 5-HT e as secundárias a recaptação de NA (Figura 3). A nível de sua atividade pós-sináptica, decorre bloqueio dos recetores muscarínicos, histaminérgicos de tipo 1,  $\alpha_2$  e  $\beta$ -adrenérgicos e diversos serotoninérgicos. Esta atividade é frequentemente responsável pelos efeitos adversos (1). Quando administrados por longos períodos, os ADT dessensibilizam os recetores  $\beta_1$  adrenérgicos e serotoninérgicos no sistema nervoso central, envolvendo assim diversos sistemas mensageiros secundários nessas mudanças. No entanto, certas hormonas (estradiol e progesterona) estão envolvidas na alteração da sensibilidade ou no número de recetores, que, por competição, interferem na capacidade de ligação dos ADT no hipotálamo (1).

Os ADT apresentam grande efeito sedativo devido sua afinidade por recetores histamínicos H1. A analgesia dá-se por modificação na concentração central de monoaminas, mas principalmente serotonina. Atuam também no sistema nervoso autónomo, diminuindo a taxa de libertação de noradrenalina do locus ceruleus, através da sua ação reguladora da função de recetores  $\alpha_2$  e  $\beta$  adrenérgicos, apresentando assim uma grande utilidade no transtorno do pânico (1).

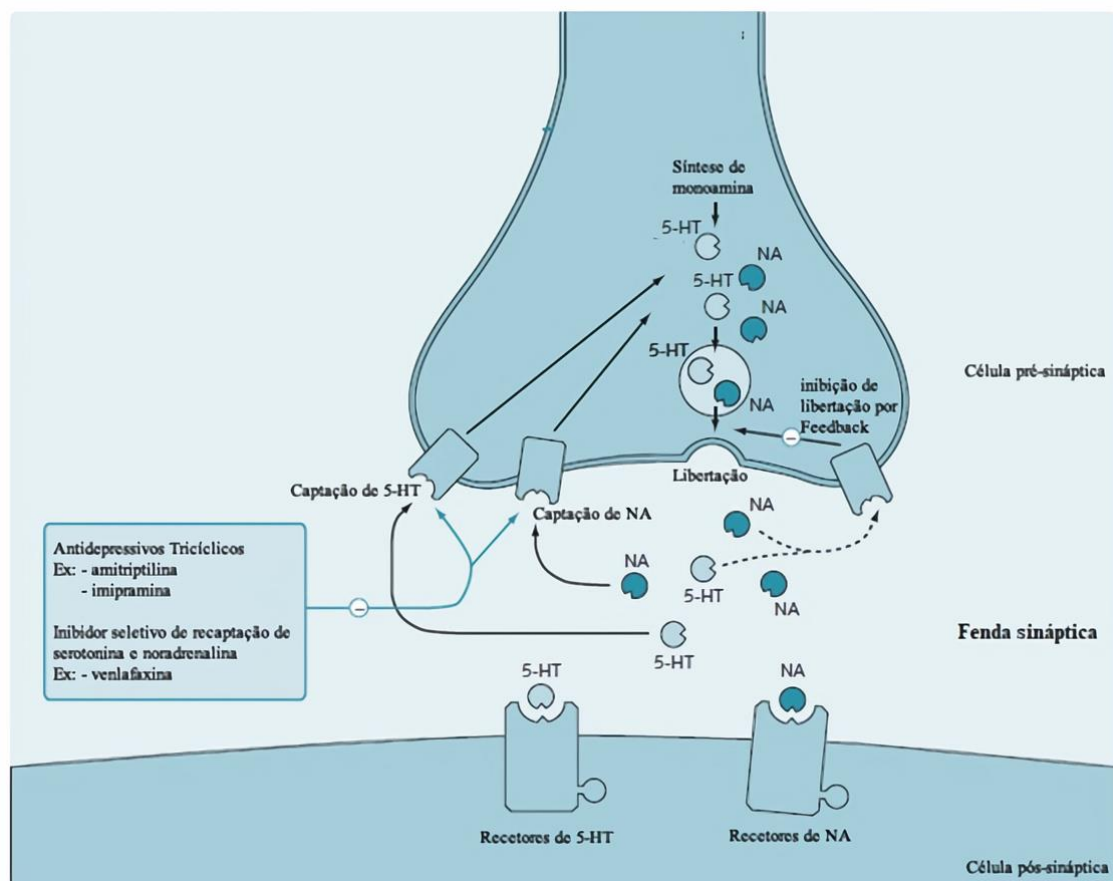


Figura 3: Mecanismo de ação dos antidepressivos tricíclicos.  
Adaptado de: Battista, E. (2012). *Pharmacology*. 4 Ed. Mosby Elsevier. London.

Os antidepressivos tricíclicos apresentam diversos efeitos adversos que representam vários riscos de diferentes importâncias clínicas (Tabela 3), assim como diversas interações medicamentosas (Tabela 4). Grande parte dos medicamentos com os quais ocorre interação são utilizados em idosos (1). Durante a gestação é possível utilizar ADT, devendo, contudo, evitar seu uso no primeiro trimestre, mesmo não havendo relatos de associação significativa entre ADT e malformações congênitas descritos até o momento. Os ADT devem ser suspensos duas semanas antes do parto, a fim de evitar problemas cardíacos, irritabilidade, desconforto respiratório, espasmos musculares, convulsões ou retenção urinária nos neonatos. Devemos também orientar os pacientes a não operar máquinas perigosas ou conduzir veículos, caso sonolentos. Os antidepressivos tricíclicos ligam-se às proteínas plasmáticas e sofrem metabolismo hepático, assim para não ocorrer complicações hepáticas e não ocorrer efeitos sinérgicos de depressão do SNC deve evitar-se o consumo de álcool (1).

Tabela 3: Classificação dos efeitos secundários dos ADT (24,25).

Tipo	Consequências
<b>Anticolinérgicos</b>	Bloqueio muscarínico causando: boca seca, visão turva obstipação e retenção urinária
<b>Cardiovasculares</b>	Aumento da frequência cardíaca; achatamento da onda T; hipotensão postural.
<b>Neurológicos</b>	Tremores de mãos; sedação; mioclonias (espasmos musculares), parestesias; agitação; latência para lembrar.
<b>Metabólicos e endócrinos</b>	Aumento da secreção de prolactina.
<b>Reações cutâneas</b>	Exantemas; urticária; eritema multiforme; dermatite esfoliativa; fotossensibilidade.

Tabela 4: Interações medicamentosas dos ADT (26).

Fármacos	Interação
<b>Agentes anti parkinsonianos</b>	Potencialização de efeitos anticolinérgicos, tais como: ansiedade, desorientação, convulsões, taquicardia, arritmias, elevação da temperatura corporal, obstipação e retenção urinária
<b>Anticoagulantes</b>	Relatos de casos isolados de aumentando do tempo de protrombina em pacientes que recebem tratamentos combinados
<b>Anticonvulsivantes</b>	Carbamazepina pode aumentar o metabolismo de certos ADT, reduzindo em 42% a 50% os seus níveis plasmáticos ADT reduzem o limiar convulsivo e podem comprometer o efeito de barbitúricos
<b>Anti-hipertensivos</b>	Guanetidina não deve ser utilizada em pacientes que fizerem uso de antidepressivos bloqueadores de recaptção de noradrenalina Verapamil e diltiazem podem inibir a metabolização de certos ADTs devido sua interação no sistema citocromo P450, podendo ser necessário reduzir a dose do antidepressivo Clonidina também deve ser evitada
<b>Bloqueadores histamínicos H2</b>	Cimetidina pode inibir a metabolização hepática de ADT, elevando o risco de toxicidade
<b>Álcool</b>	Dificulta a metabolização hepática de ADT, elevando seu risco de toxicidade

### 2.3 - Antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina

Os antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) inibem de forma potente e seletiva a recaptação desta monoamina (Figura 4). Estes são tão eficazes quanto os ADT, mas apresentando melhor tolerabilidade e segurança. Apresentam variadas potências de inibição de recaptação da serotonina. A sertralina e paroxetina os inibidores mais potentes de recaptação, apresentando seletividade para noradrenalina e dopamina. A afinidade por neuroreceptores (sigma, muscarínicos e 5-HT<sub>2c</sub>) também difere de um fármaco a outro (26).

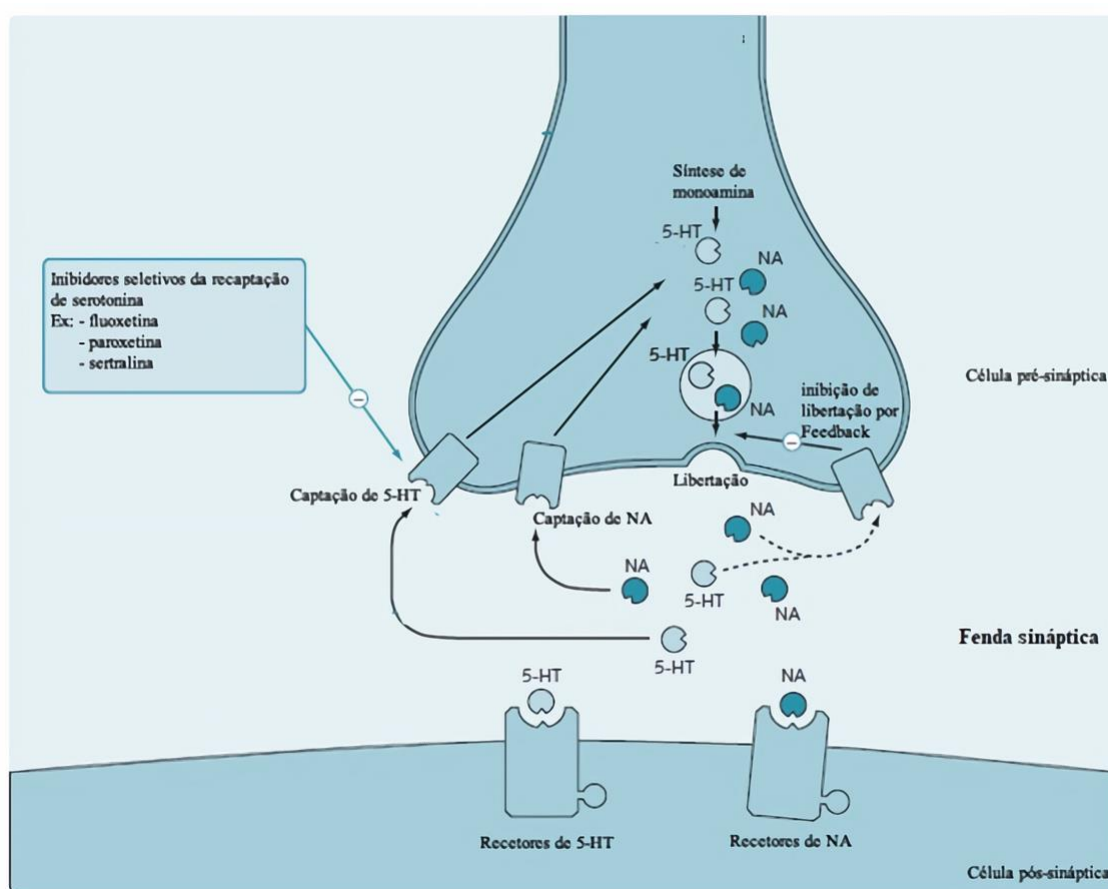


Figura 4: Mecanismo de ação dos antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina. Adaptado de: Battista, E. (2012). *Pharmacology*. 4 Ed. Mosby Elsevier. London.

Os ISRS apresentam diferentes estruturas moleculares, de forma que apresentem diversos perfis farmacocinéticos. No entanto, a fluoxetina é a única que apresenta metabolito com potencial clínico significativo para inibir isoenzimas do citocromo P450 (função de metabolizar medicamentos), aumentando seu tempo de ação no metabolismo. Esta ação pode representar um impasse, pois são rapidamente absorvidos e exibem elevada ligação

proteica, deslocam outros fármacos da ligação (aumentando o seu nível plasmático), comprometendo o metabolismo de outros medicamentos metabolizadas pela CYP (26). Assim o potencial para interações medicamentosas é diferente entre os diversos ISRS, em que grande parte das interações ocorre devido ao poder de inibição deste sistema de isoenzimas (1). Encontram-se resumidas na tabela 5 as principais interações que podem ocorrer.

Tabela 5: Interações medicamentosas dos ISRS (27).

Tipo	Fármaco	Interação
<b>Antiarrítmicos</b>	<b>Propafenona Flecainida</b>	Aumento do nível plasmático de antiarrítmicos devido a inibição da P450
<b>Antibióticos</b>	<b>Eritromicina</b>	
<b>Antifúngicos</b>	<b>Cetoconazol Itraconazol</b>	
<b>Anticoagulantes</b>	<b>Varfarina</b>	Aumento do nível plasmático de Varfarina com fluvoxamina e paroxetina; maior sangramento.
<b>Anti-histamínicos</b>	<b>Terfenadina Astemizol</b>	Relato de casos de sintomas cardíacos: taquicardia sinusal intermitente, contração atrial prematura, respiração curta e hipotensão ortostática com fluvoxamina e fluoxetina.
<b>Anticonvulsivantes</b>	<b>Barbitúricos</b>	Inibição do metabolismo de barbitúricos por fluoxetina; Diminuição dos níveis plasmáticos de ISRS devido à indução enzimática.
	<b>Carbamazepina Fenitoína</b>	Aumento no nível plasmático por inibição do metabolismo com fluoxetina e fluvoxamina; Elevação no nível de fenitoína por sertralina; Diminuição nos níveis plasmáticos da paroxetina.
	<b>Ácido valpróico</b>	Aumento de náusea com fluvoxamina e carbamazepina; Elevação do nível de valproato com fluoxetina; Valproato pode aumentar o nível plasmático de fluoxetina.
<b>β bloqueadores</b>	<b>Propranolol Metoprolol</b>	Diminuição da frequência cardíaca e síncope Aumento de efeitos secundários com fluoxetina e fluvoxamina devido a diminuição do metabolismo de β bloqueadores; Aumento no nível de metoprolol (100%) com citalopram
	<b>Pindolol</b>	Elevação na concentração de serotonina; Resposta terapêutica mais rápida. Maior vida média do pindolol com fluoxetina; Aumento no nível plasmático com paroxetina devido à inibição do cit P450
<b>Depressores do SNC</b>	<b>Álcool, Anti-histamínicos</b>	Potencialização do efeito depressor do SNC.

Devido à sua ação sem afinidade pelos recetores adrenérgicos, colinérgicos e histaminérgicos como acontece com os ADT, os ISRS apresentam efeitos secundários mais toleráveis (Tabela 6). Mesmo assim certas precauções devem ser consideradas. Grande número de partos prematuros com o uso de ISRSs no terceiro trimestre de gestação foi reportado, assim como neonatos que apresentam sintomas de abstinência (tremores, irritabilidade, inquietação e nervosismo). A fluoxetina e o citalopram são transportados para o leite materno em pequenas quantidades. O seu uso durante a gestação e lactação está contraindicado (27). Deve-se ter particular atenção em pacientes com hepatopatias, como os ISRS são metabolizados pelo fígado ocorre redução na metabolização do antidepressivo. Afim de evitar o acumulação do fármaco no sistema do paciente é necessário prescrever doses mais baixas (27).

Tabela 6: Classificação dos efeitos secundários dos ISRS (28).

<b>Tipo</b>	<b>Consequências</b>
<b>Gastrointestinais</b>	Náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia
<b>Psiquiátricos</b>	Agitação, ansiedade, insónia, nervosismo, tremores - Maior incidência com fluoxetina
<b>Reações dermatológicas</b>	Urticária (possivelmente acompanhada por febre), artralgia e eosinofilia - Maior incidência com fluoxetina
<b>Alterações de peso</b>	Sertralina: inicialmente quando administrada causa uma leve perda de peso; Fluoxetina: maior potência na inibição do apetite, causando inicialmente maior perda de peso; Paroxetina/Citalopram: ganho de peso
<b>Disfunção sexual</b>	Retardo ejaculatório em homens e anorgasmia em mulheres. - Maior incidência com Paroxetina: devido sua potência na inibição da recaptção de serotonina e mínima atividade dopaminérgica.

#### 2.4 - Inibidor seletivo de recaptção de 5-HT/NA (ISRSN)

##### **Venlafaxina**

A venlafaxina e seu metabolito ativo O-desmetilvenlafaxina, inibem de forma seletiva a recaptção de serotonina e noradrenalina. A sua inibição de recaptção de serotonina é superior à recaptção de noradrenalina. Este fármaco apresenta uma formulação de liberação prolongada, e sua ingestão com alimentos retarda a sua absorção (2). Assim

como seu metabolito, não demonstra afinidade por recetores adrenérgicos  $\alpha$ -1, muscarínicos ou histamínicos, e seu uso, desde a primeira dose, altera a sensibilidade de recetores  $\beta$ -adrenérgicos, levando à dessensibilização desses recetores (29,30).

A venlafaxina não apresenta interações medicamentosas notórias, mas existem certos efeitos adversos (Tabela 7) assim como certos cuidados que se devem ter em atenção. Este antidepressivo deve ser utilizado com cautela em pacientes com doenças cardiovasculares e hipertensão, pois pode provocar elevação dos níveis de pressão arterial ou hipotensão postural, e pode agravar condições pré-existentes. Pacientes com comprometimento hepático ou renal devem receber uma dose reduzida (50%), e pacientes que necessitam de hemodiálise deve-se administrar de imediato após a sessão de diálise, sempre lembrando que sua metabolização é hepática. Os efeitos secundários na esfera sexual são dose-dependentes (1).

Tabela 7: Classificação dos efeitos secundários ISRSN (29).

Tipo	Consequências
<b>Gastrintestinais</b>	Náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia
<b>Psiquiátricos</b>	Agitação, ansiedade, nervosismo
<b>Bloqueio de recetores</b>	Tremores, tonturas, sonolência, insónia, sudorese abundante
<b>Disfunção sexual</b>	Diminuição da libido, anorgasmia, retardo ejaculatório e impotência.

## 2.5 - Inibidores de recaptção de serotonina e antagonista $\alpha$ -2 (IRSA)

### **Nefazodona**

A ação da Nefazodona ocorre devido à sua capacidade de inibir a captação neuronal de serotonina e noradrenalina. A administração crónica deste medicamento leva à dessensibilização de recetores 5-HT<sub>2a</sub>, mas não dos recetores  $\beta$ -adrenérgicos, insinuando que não há inibição da captação de noradrenalina in vivo. Este fármaco não demonstra afinidade significativa por recetores  $\alpha$ -2 adrenérgicos, 5-HT<sub>1a</sub>, colinérgicos, dopaminérgicos, histamínicos, benzodiazepínicos ou GABAérgicos (29). Quando ingerida com alimentos sua absorção atrasa e é diminuída sua biodisponibilidade em 20%.

Apesar disso, sofre rápida metabolização hepática, o que dá origem a três metabólitos ativos. A hidroxinefazodona com perfil semelhante a Nefazodona, a triazolodiona de perfil com menor afinidade pelo recetor 5-HT<sub>2a</sub> e a meta-clorofenilpiperazina que é semelhante à Nefazodona e agonista de recetores serotoninérgicos 5-HT<sub>2c</sub> (27).

Este antidepressivo apresenta diversas interações medicamentosas (tabela 10) e efeitos adversos de relevância clínica (tabela 8), assim como certos cuidados importantes. O seu uso deve ser evitado em pacientes com doenças cardiovasculares, cerebrovasculares ou que fazem uso de medicamentos anti-hipertensivos, em função dos seus efeitos adversos e interações medicamentosas. Deve-se ter muita atenção também na prescrição deste fármaco para idosos, pois os efeitos do tratamento podem levar mais tempo para responder (até 12 semanas), sendo assim necessário iniciar com doses menores (1,27).

Tabela 8: Classificação dos efeitos secundários dos IRSA (Nefazodona) (1).

Tipo	Efeitos
<b>Cardiovasculares</b>	Descida da pressão arterial, hipotensão postural e bradicardia.
<b>Neurológicos</b>	Ataxia
<b>Dermatológicos</b>	“Rash” cutâneo
<b>Gastrointestinais</b>	Náuseas, obstipação, dispepsia
<b>Bloqueio de recetores</b>	Boca seca, sonolência, vista turva, fraqueza

## Trazodona

A trazodona envolve a inibição da recaptção de serotonina e noradrenalina. O uso deste fármaco a longo prazo desencadeia dessensibilização e diminuição no número de recetores  $\beta$ -adrenérgicos e 5-HT<sub>2A</sub>. Sua atividade antagonista de recetores  $\alpha$ -1-adrenérgicos e anti-histamínicos, ocasiona seus efeitos secundários. Seu metabolito ativo mCPP apresenta uma ligeira atividade serotoninérgica pós-sináptica (1,30). Assim como a Nefazodona, este fármaco quando ingerido com alimentos sofre uma diminuição da quantidade absorvida, reduzindo a sua concentração máxima (1).

Este antidepressivo apresenta diversas interações medicamentosas (tabela 10) e certos efeitos adversos de relevância clínica (tabela 9), assim como certos cuidados importantes. O uso de trazodona pode ocasionar malformações fetais, além de ser excretada no leite materno. Sua administração durante a gestação é contraindicada. Como a sua

metabolização, realizada no fígado, dá origem a um metabólito ativo o mCPP, que é mais tarde eliminado pelos rins e pela bilis produzida. Devido a este fato seu uso deve ser feito com cautela em pacientes com comprometimento hepático e/ou renal (1).

Tabela 9: Classificação dos efeitos secundários da Trazodona (1).

Tipo	Consequências
<b>Gastrintestinais</b>	Náuseas, irritação gástrica
<b>Cardiovasculares</b>	Hipotensão ortostática, arritmias (pacientes com contrações ventriculares prematuras ou prolapso de válvula mitral)
<b>Bloqueio de recetores</b>	Sedação, boca seca reações alérgicas
<b>Disfunção sexual</b>	Priapismo (ereção peniana prolongada sem estímulo).

Tabela 10: Interações medicamentosas dos IRSA (Nefazodona e Trazodona) (27).

Tipo	Fármaco	Interação
<b>Anticolinérgicos</b>	Anti parkinsonianos e anti-histamínicos	Aumentam o efeito anticolinérgico
<b>Anticonvulsivantes</b>	Carbamazepina, fenitoína	Aumento no nível de carbamazepina ou fenitoína devido à inibição do metabolismo com trazodona
	Carbamazepina, barbitúricos, fenitoína	Redução do nível plasmático de Trazodona e Nefazodona devido a indução enzimática, sendo necessário aumentar a dose dos antidepressivos
<b>Anticoagulante</b>	Varfarina	Redução no tempo de ação da protrombina com trazodona, aumentando assim o risco de enfarte agudo do miocárdio e AVC
<b>Anti-histamínicos</b>	Terfenadina, astemizol	Inibição do metabolismo de anti-histamínicos induzindo a acumulação do fármaco, e resultando em consequências cardíacas
<b>Anti-hipertensivos</b>	Bnidina, clonidina, metildopa, adrenérgicos guanetidina, reserpina	Diminuição do efeito anti-hipertensivo
	Acetazolamida, diuréticos tiazídicos	Hipotensão
<b>Entorpecentes</b>	Álcool	Reduz o metabolismo do antidepressivo, aumentando seus níveis plasmáticos

## 2.6 - Inibidor seletivo de recaptação de noradrenalina

### **Reboxetina**

A reboxetina, um inibidor da recaptação de noradrenalina, apresenta uma atividade seletiva. Este fármaco inibe apenas a recaptação de noradrenalina, devido sua atividade antagonista  $\alpha$ -2, não apresentando efeitos significativos nos recetores colinérgicos, histamínicos,  $\alpha$ -1-adrenérgicos, ou mesmo na inibição da monoaminoxidase. A ausência de interação com as isoenzimas do sistema citocromo P450 e sua seletividade da ação conferem à reboxetina um baixo potencial para interações medicamentosas, sendo assim seu mais seguro (1).

Ainda assim, existem alguns efeitos adversos a ter em consideração (Tabela 11) assim como certos cuidados importantes. A reboxetina em pacientes com problemas cardiovasculares pode levar a um aumento da frequência cardíaca e a uma ligeira descida na pressão arterial. Este fármaco deve ser prescrito com cuidado em pacientes com comprometimento hepático, devido a sua extensa metabolização. Embora ainda não existam estudos definitivos sobre o assunto, os já realizados demonstraram que não apresenta interação farmacocinética com o lorazepam em indivíduos saudáveis e também não se observou interação farmacodinâmica (desempenho psicomotor ou cognitivo) com o álcool em estudo duplo-cego que incluiu número reduzido de pacientes (1).

Tabela 11: Classificação dos efeitos secundários da Reboxetina (1).

<b>Tipo</b>	<b>Consequências</b>
<b>Gastrintestinais</b>	Obstipação
<b>Cardiovasculares</b>	Taquicardia
<b>Bloqueio de recetores</b>	Retenção urinária, insónia, sudorese excessiva, boca seca
<b>Disfunção sexual</b>	Impotência

## 2.7 - Inibidor seletivo de recaptção de dopamina

### **Bupropiona**

A atividade noradrenérgica e dopaminérgica encontrada neste fármaco culmina no aumento da libertação de noradrenalina (30) e inibição da captação neuronal de noradrenalina e de dopamina. Este fármaco não apresenta afinidade pela monoaminoxidase, pouco inibe o sistema serotoninérgicos, e não interage com os recetores histamínicos e colinérgicos, sucedendo assim poucos efeitos secundários (29,30). A biodisponibilidade da bupropiona é bastante reduzida pelo seu elevado metabolismo pré-sináptico. Este apresenta metabolitos com alguma atividade: o hidroxibupropiona (potência equivalente à bupropiona), o treidrobupropiona e o eritroidrobupropiona, sendo estes eliminados pelas fezes (1).

A bupropiona é o antidepressivo de nova geração que demonstra menor ocorrência de efeitos adversos (tabela 12) e boa tolerabilidade. Mesmo assim existem certas interações medicamentosas (Tabela 13) e cuidados a que se deve estar atento. Este antidepressivo atravessa rapidamente a placenta e é facilmente distribuído no leite materno oferecendo grande risco de causar convulsões. Seu uso na gestação e amamentação é contraindicado. Devido sua eliminação é realizada pelos rins, pacientes com comprometimentos renais podem exigir redução nas doses prescritas. Caso de pacientes com história de traumatismo craniano, tumores cerebrais, quadros cerebrais orgânicos ou alterações eletroencefalográficas, o uso da Bupropiona não é recomendado devido ao aumento do risco de convulsões (1).

Tabela 12: Classificação dos efeitos secundários da Bupropiona (1).

<b>Tipo</b>	<b>Consequências</b>
<b>Alterações de peso</b>	Diminuição do apetite
<b>Bloqueio de recetores</b>	Boca seca, convulsões
<b>Gastrintestinais</b>	Obstipação
<b>Psiquiátricos</b>	Agitação, ansiedade
<b>Reações dermatológicas</b>	“Rash” cutâneo

Tabela 13: Classificação das interações medicamentosas da Bupropiona (27).

<b>Fármaco</b>	<b>Interação</b>
<b>Álcool</b>	Aumenta o risco de convulsões
<b>Ritonavir</b>	Interação com o citocromo P450 (aumento da concentração plasmática da bupropiona aumentando o risco de convulsões)
<b>Medicações que reduzem o limiar convulsivante</b>	Aumento do risco de convulsões



### **3 - Usos dos antidepressivos em Medicina Dentária**

#### 3.1 – Disfunção temporomandibular

De entre as patologias que afetam o sistema estomatognático, a disfunção temporomandibular (DTM) é uma condição aguda ou crónica, que acomete na maior parte das vezes mulheres. Esta é composta por uma série de alterações na estrutura e função do sistema mastigatório, que pode afetar a musculatura mastigatória e a articulação temporomandibular, sendo assim de origem muscular e/ou articular (31,32). A articulação temporomandibular (ATM) é composta por diversas estruturas anatómicas, como o disco de fibrocartilagem, os ossos temporal, mandibular e maxilar, os músculos masséter, temporal, pterigóideo medial e lateral assim como diversos ligamentos. Esta é uma das articulações sinoviais mais utilizadas do corpo humano (33).

De entre os principais sinais e sintomas da DTM podemos observar dores nos músculos da mastigação, dor na ATM, ruídos articulares, limitação de abertura, oclusão inadequada, distúrbios auditivos, cefaleias e sensibilidade em toda musculatura do sistema estomatognático, podendo ou não apresentar pontos gatilhos (31,32,34). Estes pontos apresentam-se de forma focal e hiperirritáveis, e são encontrados no músculo esquelético afetado. A formação destes pontos-gatilho é associada a trauma agudo ou repetitivo, originando stress e tensão nas fibras musculares. O estímulo destes gatilhos produz dor localizada e/ou distante do músculo comprometido, podendo igualmente desencadear dor de forma espontânea (35).

A etiologia da DTM pode ser considerada multifatorial, incluindo alterações estruturais e/ou neuromusculares, hábitos parafuncionais, oclusão do próprio paciente, lesões traumáticas ou degenerativas na ATM ou doenças psicossomáticas (36). A origem psicossomática desta disfunção pode estar relacionada com depressão, ansiedade e estresse, em que estes fatores podem dar início ou intensificar um quadro já estabelecido (37,38). O contrário pode também ocorrer, pois pacientes que sofrem por um longo período de tempo com DTM frequentemente tornam-se depressivos. Esta característica é bastante comum em pacientes com dor crónica (34).

A disfunção temporomandibular quando se apresenta em casos de forma aguda é tratada com terapia conservadora e pode desaparecer com o tempo. Se for um estado crónico, é

geralmente iniciado uma terapia medicamentosa. Contudo, os analgésicos nem sempre demonstram ser eficazes, podendo os antidepressivos ter indicação em certos casos, devido ao seu efeito antinociceptivo na dor crónica, independente do seu efeito antidepressivo (39).

A ação de inibição da recaptação dos neurotransmissores sucede o aumento da concentração e disponibilidade destes no sistema nervoso central (SNC). Esta alteração da região sináptica origina interferências tónicas e inibitórias no sistema de interneurónios, influenciando a transmissão dos impulsos dolorosos a nível da medula espinhal (40,41). Estes fármacos, para além de auxiliarem a controlar a dor dos pacientes com DTM, acabam por ajudar no distúrbio do sono e no relaxamento muscular devido à sua ação sedativa (40).

Zitman et al. (1990) realizam um estudo duplo-cego, controlado por placebo, do efeito de uma baixa dose de amitriptilina (75 mg) em pacientes com dor crónica de várias origens. O uso de amitriptilina apresentou melhora significativa dos sintomas entre a segunda e quarta semana de tratamento, mas não a partir da sexta, indicando que o efeito analgésico estagna após esse período de tempo. Ao longo deste estudo, o uso de analgésico não foi interdito, mas mesmo com o uso destes fármacos os níveis registrados de dor entre os pacientes não se alteraram. Os autores concluíram que apesar da dor crónica ser uma condição resistente ao tratamento, o uso de antidepressivos em baixas doses, mesmo apresentando resultados modestos, obteve um efeito positivo na redução da dor crónica e auxiliou outros aspetos como relaxamento muscular e uma melhora do sono (42).

Plesh et al. (2000) realizaram um estudo de redução da dor em pacientes com DTM (dores miofascial e artralgia) utilizando amitriptilina em baixas doses (10 a 30 mg). Este ensaio contou com a participação de 25 pacientes separados em 2 grupos nas quais foram utilizados a Escala Visual Analógica (VAS) e o Questionário de Dor McGill para avaliar e quantificar a dor. Os resultados concluíram que este antidepressivo demonstrou ser eficaz na redução dos níveis de dor. No entanto, mesmo obtendo um efeito analgésico durante todo o tratamento, em comparação aos valores iniciais, a redução da dor demonstrou ser mais marcante nas primeiras seis semanas do que um ano após o início do tratamento (43).

Rizzatti-Barbosa et al. (1990) publicaram um estudo duplo-cego sobre eficácia da amitriptilina (25 mg/dia) para tratamento coadjuvante da dor crónica em pacientes com

DTM. A pesquisa contou com a presença de voluntários acometidos pela disfunção, nas quais foram separados em dois grupos e tratadas por 14 dias. Os níveis de dor foram registados todos os dias através da escala visual analógica. Os resultados obtidos demonstraram que houve uma significativa redução da dor do grupo tratado com o antidepressivo (75% no grupo com medicamento *versus* 28% no grupo placebo). Os autores concluíram que a amitriptilina é um tratamento eficiente no caso de paciente com DTM que apresentem dor crónica (44).

Onghena e Van Houdenhove (1992) realizaram uma meta-análise do efeito analgésico de antidepressivos, analisando 39 estudos controlados sobre o tema. Em média, os estudos relataram que pacientes que apresentavam dor crónica que foram tratados com antidepressivos reportaram uma redução mais acentuada dos níveis de dor do que 74% dos pacientes com dor crónica tratados com placebo (41).

Inagaki et al. (2007) publicaram um artigo de dois casos clínicos de pacientes com dor crónica devido à DTM. Uma vez diagnosticados os pacientes receberam tratamento dentário e analgésico, no entanto a dor persistente foi devidamente controlada somente com o início da administração de cloridrato de paroxetina (um ISRS). No primeiro caso reportado, a paciente (64 anos) apresentava limitação na abertura da boca, bruxismo persistente, dor bilateral na região temporomandibular e dor na língua. Apresentava altos graus de ansiedade e depressão, marcando 44 pontos na escala de autoavaliação de depressão. Durante o tratamento foram registados a intensidade da dor, através da escala visual analógica, e a distância de abertura da boca. Após um período de 3 semanas, depois do início da administração de paroxetina (10–20 mg/dia), houve redução da tensão muscular e da dor mandibular. Foi registado no final do tratamento uma melhoria da abertura da boca, de 27 mm para 38 mm, e do nível de dor, VAS diminuiu de 100 mm para 30 mm. No segundo caso reportado, a paciente (24 anos) apresentava inicialmente extremo desconforto e dor na região temporomandibular ao bocejar (verificou inicialmente aos 20 anos). Aos 22 anos, após o tratamento com tala, a abertura da boca melhorou (8 mm para 25 mm) e a dor que apresentava quase desapareceu, no entanto, as dores recidivaram nos seus 24 anos. Marcou 48 pontos na escala de autoavaliação de depressão, mostrando alto nível de ansiedade. Após um período de 2 semanas, depois do início da administração de paroxetina (10–20 mg/dia), houve redução da tensão muscular e da dor mandibular, registado no final do tratamento uma melhoria da abertura da boca,

de 19 mm para 26 mm, assim como dos níveis de dor, VAS diminuiu de 100 mm para 30 mm (45). Estes resultados encontram-se resumidos na Figura 5.

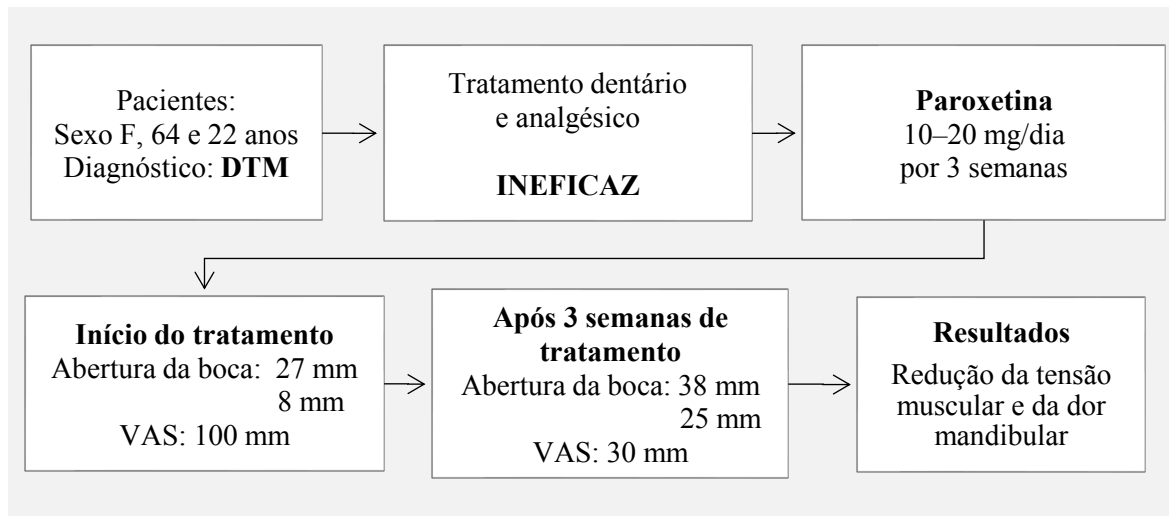


Figura 5: Resumo do estudo e resultados obtidos por Inagaki et al. (2007).

Os dados recolhidos dos estudos demonstram que a eficácia dos medicamentos varia segundo cada uma das dores crónicas e antidepressivos examinados (41). Parece haver evidências de que os antidepressivos são benéficos no tratamento da dor crónica, sendo relatada a redução na dor e um aumento na avaliação geral da eficácia do tratamento global. (41–43). Por exemplo, a amitriptilina demonstra ter um efeito analgésico estatisticamente significativo (42,43). A redução da dor e a eficácia global do tratamento diminuem com o tempo (43), sendo assim aconselhado pelos estudos que o tratamento se inicie com dosagens mais baixas em pacientes não depressivos, e considerar o uso de um antidepressivo sedativo, como a amitriptilina ou a doxepina. Segundo os estudos, doses maiores não trazem melhores resultados, sendo que doses baixas de amitriptilina reduzem significativamente a dor e o desconforto da DTM crónica, sem produzir efeitos secundários (41–44). Devido ao fator psicogénico, que está presente em alguns casos, e à dificuldade de mensurar o nível da dor, o resultado de um estudo sugere que o efeito analgésico da amitriptilina não é superior ao do tratamento com placebo (44). Embora em alguns pacientes o efeito analgésico induzido pelo antidepressivo possa ser entendido como uma resposta secundária a um fator psicológico (41), a dor realmente influencia o comportamento, e é concebível que, os antidepressivos, tenham um efeito mais pronunciado na experiência/percepção da própria intensidade da dor (42–45). Esse fator é

facilmente observado nos padrões de sono dos pacientes com o uso de amitriptilina (44). Embora apenas efeitos modestos tenham sido observados, por definição, a dor crônica é uma condição muito resistente ao tratamento; por esse motivo, mesmo um pequeno ganho é importante (42). Por causa do ganho modesto obtido com antidepressivos na dor crônica, pesquisas futuras poderão fornecer mais informações sobre os interessantes mecanismos envolvidos (41,42).

### 3.2 – Síndrome da boca ardente

A síndrome da boca ardente (SBA) é uma anomalia crônica que causa sensações dolorosas de queimadura na mucosa oral sem apresentar nenhum tipo de lesão clinicamente discernível (46). Esta condição persiste normalmente por um período mínimo de quatro meses (47), afetando frequente mulheres na quarta década de vida (48). Esta é considerada uma síndrome devido à presença de vários sintomas que podem ou não estar presentes simultaneamente, tais como xerostomia, perda ou alteração do paladar, dor e sensação de queimadura, que é a característica mais comum da doença (48,49) e que pode vir a acometer os doentes em diferentes intensidades (47).

Apesar de se pensar ser multifatorial, a real etiologia da síndrome ainda é desconhecida, porém fatores locais, sistêmicos e psicológicos têm uma grande influência sobre a doença. Destes fatores podemos citar a menopausa e a diabetes como fatores sistêmicos, disfunção das glândulas salivares e hábitos parafuncionais como fatores locais e ansiedade e depressão como fatores psicológicos (46,48). Diversos locais da região oral podem ser afetados, atingindo principalmente a língua, mas também a mucosa oral como o palato, gengiva e mucosa jugal (47). Estes sintomas dolorosos persistem de tal maneira que podem chegar a desencadear estados de stresse e depressão nos pacientes (50,51).

Apesar de uma grande variedade de medicamentos e tratamentos serem propostos para BMS ao longo dos anos, os pacientes demonstraram uma boa resposta à terapia de longo prazo com regimes sistêmicos de antidepressivos, devido ao seu efeito analgésico, e aos ansiolíticos. No entanto, nenhum dos protocolos farmacológicos propostos têm demonstrado resultados previsíveis e eficazes em todos os indivíduos (52).

Em 1999, Tammiala-Salonen e Forssell realizaram um estudo na Finlândia, durante um período de 8 semana, com administração de trazodona (100 mg/dia) em 37 pacientes

mulheres, na faixa etária de 39-71 anos que apresentavam síndrome da boca ardente. O teste foi organizado em dois grupos, um grupo placebo e o outro com administração de trazodona. Durante o estudo foi registado o fluxo salivar total e amostras de sangue, aplicados questionários aos pacientes (intensidade e duração da dor, saúde geral e medicamentos). Os autores concluíram que houve diminuição da intensidade da dor significativa em ambos os grupos, em que 73% dos pacientes relataram melhora no grupo amitriptilina e 76% no grupo placebo (53).

Em 2002, Maina et al. realizaram um estudo na Itália, em um período de 8 semanas, comparando o uso de amissulprida (50 mg/dia) com paroxetina (20 mg/dia) e sertralina (50 mg/dia) em 68 pacientes que apresentavam síndrome da boca ardente. Durante este período foram utilizados vários recursos de monitorização dos pacientes. Estes foram: escala visual analógica para a intensidade média da dor, escala de avaliação de Hamilton para depressão, escala de avaliação de Hamilton para ansiedade e escala de impressões globais clínicas para eficácia clínica e tolerabilidade do tratamento. Os autores concluíram que amissulprida (melhora em 70,4% dos pacientes), sertralina (melhora em 72,2% dos pacientes) e paroxetina (melhora em 69,6% dos pacientes) são igualmente eficazes e bem tolerados para o tratamento de curto prazo da SBA (14).

Yamazaki et al. (2009) avaliaram a eficácia e tolerabilidade da paroxetina (10 ou 20 mg/dia) em que 52 pacientes com síndrome da boca ardente através de um estudo aberto não comparativo de 12 semanas. O tratamento apresentou uma eficácia em 80,8% dos casos, nos quais foi observada remissão completa da dor em 70,4% dos pacientes na décima segunda semana. A ocorrência de reações adversas para a dosagem diária inicial de 10 mg/dia (41%) foi significativamente menor do que para 20 mg/dia (76%). Os autores concluíram que a paroxetina pode ser uma opção de tratamento viável no tratamento de pacientes com síndrome de boca ardente (54).

Mignogna et al. (2011) relataram um caso de uma paciente (65 anos) com sensação de queimadura oral que perdurou por três anos. Os tratamentos propostos pelos profissionais de saúde, ao longo dos anos, demonstraram ser ineficientes ou ineficazes no controlo e/ou eliminação da dor. No entanto, através de avaliações clínicas e laboratoriais a paciente foi diagnosticada com síndrome da boca ardente. Durante e após o início do tratamento os níveis de dor foram avaliados e registados por meio de escalas de classificação clínica padronizada. Foi proposto à paciente a administração de duloxetina (60 mg/dia) e noradrenalina. Após 6 meses de tratamento, assim como na consulta de acompanhamento

de 12 meses, foi observado uma remissão completa dos sintomas da síndrome. Os autores concluíram que este antidepressivo mostrou ser uma opção terapêutica útil e eficaz no tratamento da SBA (55).

Kim, Lee et Shim (2014) relataram um caso de uma mulher de 77 anos com sensação de queimadura oral em que tratamentos convencionais demonstraram ineficientes (Figura 6). A paciente consultou Médicos Dentistas, neurologistas e neuropsiquiatras, mas nenhum tratamento eficaz foi proposto. Ao ser diagnosticar com SBA, a paciente efetuou bloqueio nervoso e medicação analgésica opioide (oxicodona/naloxona), mas não houve diminuição da dor ou da sensação de queimadura. O tratamento com duloxetina foi então iniciado com uma dose de 30 mg/dia por um período de duas semanas, seguida de 60 mg/dia por outras duas semanas. O nível de dor foi acompanhado através da escala visual analógica e do questionário de dor McGill, em que marcou respetivamente 80mm de 100mm e 40 de 45 nos dois questionários. Os sintomas da paciente melhoraram gradualmente. Após 4 meses de tratamento, a sua pontuação VAS diminuiu para 10mm e no questionário de dor McGill diminuiu para 6. Obteve-se uma remissão completa dos sintomas registados até na consulta de acompanhamento, após 16 meses do início do tratamento. Os autores concluíram que este fármaco pode vir a ser uma nova opção terapêutica da SBA (56).

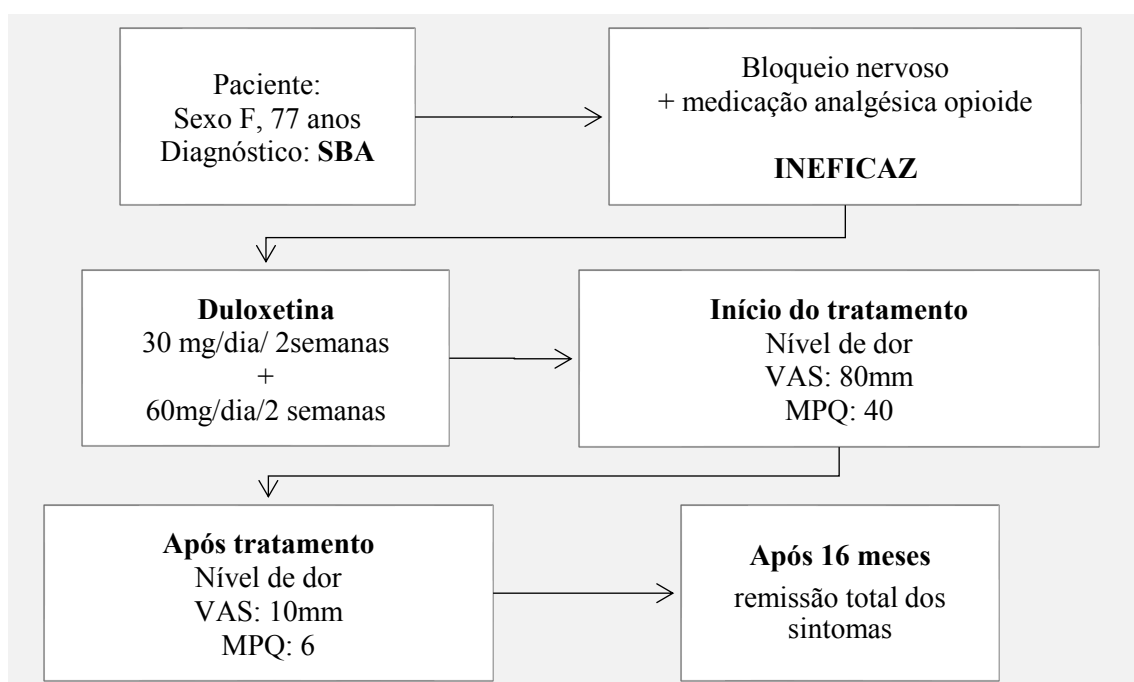


Figura 6: Resumo do estudo e resultados obtidos por Kim, Lee et Shim (2014).

Ikawa et al. (2013) realizaram um estudo sobre a eficácia dos antidepressivos no tratamento de pacientes com dores faciais idiopáticas, como síndrome da boca ardente e dor facial atípica (DFA). O estudo contou com a participação de 195 pacientes, que compareceram à clínica de dor orofacial entre 2009 e 2011. A SBA foi diagnosticado em 71 pacientes (8 homens e 63 mulheres), apresentando, em média, a sintomatologia da síndrome nos últimos  $23,1 \pm 27,3$  meses. A DFA foi diagnosticada em 124 pacientes (17 homens e 107 mulheres), e que, em média, já apresentavam os sintomas da doença a  $50,7 \pm 62,8$  meses. Pacientes que faziam uso de antipsicóticos foram excluídos do estudo e todos os participantes foram tratados com amitriptilina ou outro antidepressivo tricíclico. O tratamento apresentou uma eficácia de 73,4% na eliminação da dor nos pacientes com dor facial atípica e 78,9% nos pacientes com síndrome da boca ardente. Os autores concluíram que a amitriptilina, assim como os outros antidepressivos tricíclicos utilizados, pode ser útil no tratamento de dores orofaciais idiopáticas (57).

Na SBA ocorre uma disfunção nas vias nociceptivas, indicado por uma densidade mais baixa de fibras nervosas epiteliais e degeneração axonal. Essas características também são encontradas em pacientes com ansiedade e outros níveis de sofrimento psíquico. Essas características podem explicar de certa forma a eficácia de alguns antidepressivos no tratamento de SBA (55). A paroxetina é um dos inibidores mais potentes da recaptação de serotonina entre os ISRS relatados até o momento. Com 12 semanas de tratamento (dose gradualmente elevada, até um máximo de 30mg/dia), apresenta uma grande eficácia no controlo da dor neuropática, apresentando uma resposta positiva em 81% dos pacientes, dos quais 70% obtiveram remissão completa da dor (54). A duloxetina apresentou também resultados semelhantes, promovendo remissão completa dos sintomas após 1 ano de terapia, sem recidiva de sintomas dolorosos durante o acompanhamento clínico. Este fármaco proporcionou uma melhoria considerável na qualidade de vida e do nível de funcionamento dos pacientes (55). A sua eficácia deve-se ao seu efeito modulador na neurotransmissão da serotonina e noradrenalina, mesmo que não haja diagnóstico de depressão (56). Entre outros medicamentos, o clonazepam e a levosulpirida apresentam apenas resultados modestos (55), e a trazodona falhou em aliviar a dor de queimadura na boca (53). A falta de experiência clínica pode resultar em diminuição da qualidade de vida relacionada à saúde e aumento do sofrimento psicológico entre os pacientes com SBA (56). O uso de antidepressivos no tratamento da dor orofacial idiopática pode ser de grande utilidade em diversos casos (57), e embora o mecanismo de

ação e a dosagem clínica dos antidepressivos requeiram mais investigação, os autores recomendam esta terapia medicamentosa como alternativa de tratamento, principalmente em casos que fármacos convencionais se mostrem ineficazes (56).

### 3.3 – Dor facial atípica

O termo dor facial atípica (DFA), adotado pela Organização Mundial da Saúde, foi registado pela primeira vez em 1924 por Frazier e Russell. Determinaram que 10% a 15% dos pacientes apresentavam dor crónica na face, em que alguns dos sintomas diferiam das características de nevralgia do trigémeo (NT) (58). A causa da DFA não se relaciona com outras nevralgias cranianas ou síndromes de cefaleia, e não apresenta anormalidades patológicas nos resultados dos exames clínico e/ou radiológico (51,59–61). Mesmo assim, a dor facial atípica e a nevralgia do trigémeo estão entre as condições de dor mais desafiadoras na área orofacial, pois, mesmo sendo classificadas individualmente na literatura, o seu diagnóstico é dificultado pela sobreposição de vários de seus sinais e sintomas clínicos (62).

A DFA nem sempre segue os limites anatómicos dos nervos periféricos, mas é muitas vezes reportada de forma difusa ao longo do trajeto do nervo trigémeo. Esta manifesta-se principalmente como uma dor profunda e apercebida em diversas intensidades, variando de um paciente ao outro. Esta disfunção pode igualmente manifestar alodinia, disestesia e parestesia, como sensações de calor, sensação de queimadura, formigamento, dormência, e mudanças sensoriais, em que estímulos sensoriais normais causam dor quando não deveriam (51,59–62).

A dor facial atípica inicialmente costuma estar restringida a um espaço limitado unilateral que se manifesta diariamente por longos períodos de tempo, podendo ser contínua ou intermitente e que pode vir a difundir-se devido ao estresse e fadiga (59–61). Ao contrário de grande parte dos casos de NT, a DFA não prejudica o sono, a habilidade de comer, falar e raramente limita as tarefas diárias dos pacientes (62). Esta condição apresenta-se mais comumente na maxila e tem mais relatos em idosos e mulheres na faixa etária de 30 a 50 anos (59–61). Devido a alguns pacientes apresentarem histórico de tratamento dentário antes da dor aparecer, alguns autores consideram odontalgia atípica uma forma localizada de DFA (62). Grande parte dos pacientes de casos confirmados de dor facial atípica afirmam que analgésicos são ineficazes em controlar a dor (7).

Feinmann, Harris e Cawley (1984) realizaram um ensaio clínico duplo-cego controlado para avaliar a eficácia do uso de dotiepinga em comparação com placebo no tratamento de dores faciais psicogênicas, dentre elas artromialgia facial e dor facial atípica (Figura 7). O estudo contou com a presença de 93 pacientes, com idades compreendidas entre 16 e 65 anos. Os participantes foram separados em quatro grupos: uso de dotiepinga com placa dental noturna (biteguard), placebo com uso de placa dental noturna (biteguard), uso apenas de dotiepinga e uso apenas de placebo. No início do estudo foram realizados, para cada paciente, um histórico médico e avaliações psiquiátricas por entrevista, com o auxílio da escala de Montgomery Asberg. Os níveis de dor foram registradas em uma escala de 0 a 4, em que 0 = ausência de dor e 4 = dor severa e constante. O tratamento com dotiepinga foi iniciado em doses crescentes de 25 mg/noite a cada três dias, até uma dose máxima de 150 mg/noite. Os resultados mostraram que o antidepressivo foi mais eficaz que o placebo, em que, em nove semanas 71% dos pacientes marcaram 0 na escala de dor em comparação com 47% no grupo placebo. A placa dental noturna (biteguard) não demonstrou nenhum benefício. 81% dos pacientes permaneceram sem dor 1 ano após o início do tratamento (63).

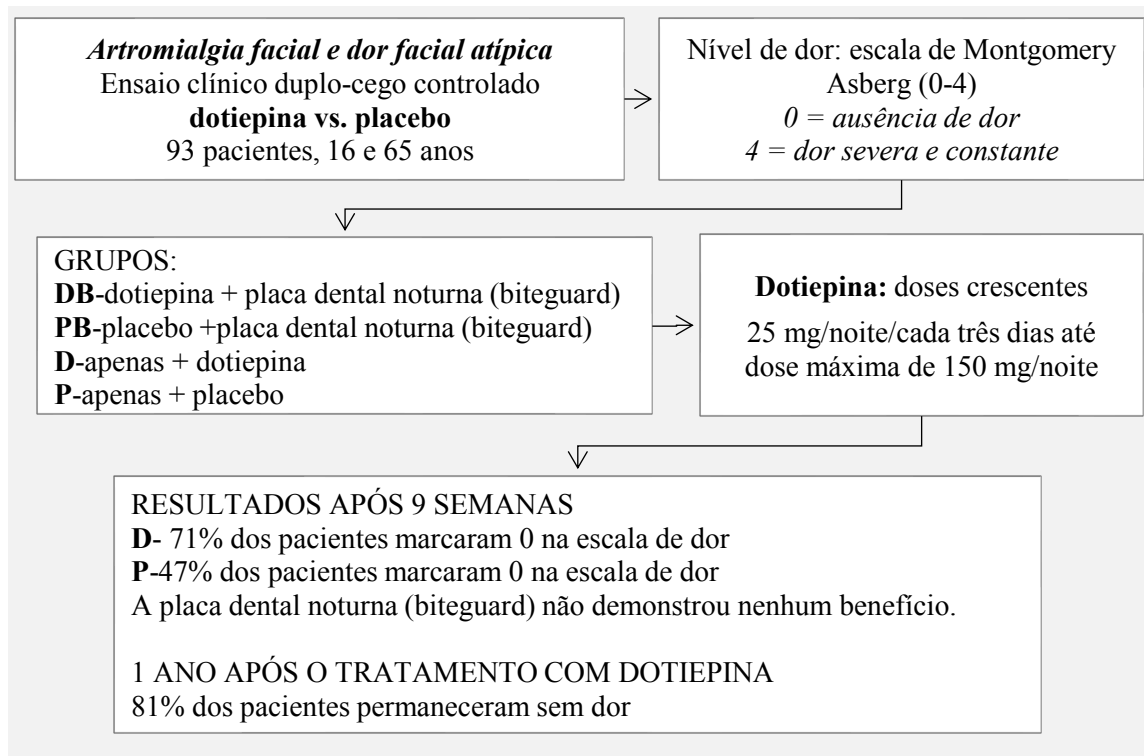


Figura 7: Resumo do estudo e resultados obtidos por Feinmann, Harris e Cawley (1984).

Sharav et al. (1987) realizaram um estudo duplo-cego controlado para avaliar a eficácia do uso de amitriptilina em comparação com placebo, para o tratamento de dores faciais crônicas. O estudo contou com a participação de 28 pacientes, separados em 3 grupos: dose baixa de amitriptilina (10-30 mg/dia) versus placebo, alta dose de amitriptilina versus placebo e dose alta (50-150 mg/dia) versus dose baixa (10-30 mg/dia). Exames neurológicos e radiográficos foram realizados antes do início do tratamento para possíveis origens locais das dores, como malignidade ou alterações degenerativas na articulação temporomandibular. Foi igualmente realizada avaliação psiquiátrica dos pacientes, e os níveis de dor foram registrados através da escala visual analógica e o Questionário de Dor McGill. A amitriptilina demonstrou ser mais eficaz do que o placebo na redução da dor após 4 semanas de tratamento, e seu efeito analgésico entre a dose alta e dose baixa não foi significativo. Uma vez que os pacientes foram divididos em deprimidos e não deprimidos, com base em seus níveis registrados de depressão, a amitriptilina reduziu a dor em ambos os grupos em comparação com o placebo. Houve igualmente redução no nível de depressão no grupo deprimido, mas não do grupo não deprimido, mostrando uma ligação da dor e a depressão dos pacientes. Os autores concluíram que a amitriptilina é eficaz no tratamento da dor oral facial crônica, e que sua eficácia analgésica é independente de seus efeitos antidepressivos (64).

Forssel et al. (2004) realizaram um estudo duplo-cego randomizado controlado por placebo, avaliando a eficácia da venlafaxina no tratamento da dor facial atípica. O estudo contou com a participação final de 20 pacientes com dor crônica, diagnosticados com DFA. O estudo foi dividido em 2 partes, cada uma com 4 semanas de duração e separadas por um período de wash-out de 2 semanas. As intensidades da dor, ansiedade e depressão dos pacientes foram registrados assim como os efeitos adversos do medicamento. Apesar do alívio da dor registrada ser maior com venlafaxina do que com placebo, o estudo não demonstrou uma diferença suficientemente importante. Os valores obtidos na escala de ansiedade e depressão também não sofreram melhoras significativas entre os dois grupos. Os efeitos adversos foram igualmente comuns entre os dois tratamentos. Os autores concluíram que a eficácia da venlafaxina foi modesta no tratamento da DFA (65).

Guler et al. (2005) realizaram um estudo da eficácia de baixas doses de amitriptilina, no tratamento de pacientes diagnosticados com DFA. Este ensaio contou com a participação de 16 pacientes, com idades compreendidas entre 15 e 77 anos, durante um período de 12 meses. Foram registados durante este período o início, duração e o padrão temporal da

dor. A intensidade da dor foi obtida através da escala visual analógica, e foram também observados os eventos relacionados à dor, os medicamentos utilizados anteriormente pelos pacientes e os efeitos secundários da amitriptilina. Uma vez iniciado o tratamento, 12 pacientes relataram redução nos níveis de dor no final do primeiro mês. Após 12 meses apenas um dos pacientes ainda apresentava dor. Os efeitos secundários comuns sinalizados pelos pacientes foram boca seca e sonolência. Com o estudo, os autores concluíram que a amitriptilina pode ser uma opção de prescrição medicamentosa para o tratamento de pacientes diagnosticados com dor facial atípica (66).

Takenoshita et al. (2017) relataram três casos de pacientes diagnosticados com odontalgia atípica, na qual dois deste foram tratados com antidepressivos. No primeiro caso a paciente (58 anos) apresentava dor intraoral forte e profunda no lado direito da maxila. Foi realizado o histórico clínico, mas nenhuma história familiar ou fator psicológico particular foi identificado. No entanto, a paciente apresentava ansiedade relacionada à dor. Ela foi igualmente submetida a uma tomografia computadorizada e à um exame radiográfico, e nenhuma anormalidade foi encontrada. A sintomatologia dolorosa diminuiu depois de 3 semanas do início do tratamento com amitriptilina (20 mg/dia), e após 4 meses houve remissão completa dos sintomas. A dose foi gradualmente reduzida e 8 meses após a primeira consulta a terapia medicamentosa foi cessada. No segundo caso, a paciente (54 anos) apresentava dor e sensação de formigamento intraorais no lado esquerdo da mandíbula. O histórico clínico foi realizado e nenhuma história familiar ou fator psicológico particular foi identificado. A paciente apresentava ansiedade e irritabilidade, mas não sinais óbvios de depressão. Cinco meses antes da consulta inicial a paciente foi submetida a uma polpectomia e foi realizada uma nova ponte, mas não houve alteração dos sintomas. Foi iniciado o tratamento medicamentoso com mirtazapina (7,5 mg/dia). Após 2 semanas a dor diminuiu, mas a sensação de desconforto permaneceu, na qual foi adicionado 1 mg de aripiprazol à terapia. Após vinte dias, as doses foram aumentadas gradativamente, chegando à posologia final de 30 mg/dia de mirtazapina e 2 mg/dia de aripiprazol. Uma vez concluído a terapia medicamentosa, os seus sintomas diminuíram consideravelmente, mas a sensação de desconforto reaparecia ocasionalmente. Os autores concluíram que a odontalgia atípica apresenta para além do problema sensorial uma perspectiva psicológica consideravelmente complexa, e que o estudo das respostas farmacoterapêuticas podem ajudar a avançar os tratamentos desta doença (67).

Os antidepressivos tricíclicos afetam a via de neurotransmissão do sistema inibitório descendente da dor, diferindo assim dos opiáceos (64–67), melhorando o humor e diminuindo a sensibilidade aos estímulos dolorosos (63). A DFA é considerada de difícil tratamento (65,66), e a resposta ao tratamento com antidepressivos não é semelhante em todos os casos (67). A dotiepina, a venlafaxina e a amitriptilina destacam muito bem esse fato. O dotiepina apresenta ótimos resultados quanto o alívio da dor, no entanto, apresentando grande dificuldade em alcançar efeitos duradouros, sendo necessário ser administrado por até um ano (63). Com o tratamento realizado com venlafaxina, o consumo de medicação de escape diminuiu drasticamente, porém, não houve diferença significativa na redução da intensidade da dor entre a dose máxima tolerada de venlafaxina e o placebo, sendo apenas modestamente eficaz na redução da dor (65). A amitriptilina começa a aliviar a dor após 4 semanas, aumentando seus efeitos ao longo do tempo (64), alcançando estatisticamente o alívio da dor por 12 meses (66). Assim, os dados obtidos sugerem que a amitriptilina se apresenta como um tratamento eficaz para a dor orofacial crônica, de forma independente de seus efeitos antidepressivos (64).

### 3.4 - Nevralgia do trigêmeo

A nevralgia do trigêmeo (NT) é uma síndrome de dor neuropática crônica excruciante, quase exclusivamente unilateral, localizada dentro da distribuição deste nervo (68,69). O trigêmeo é considerado um nervo misto, e correspondente ao quinto par dos nervos cranianos. Apresenta duas raízes: uma sensitiva e uma motora, nas quais suas fibras formam os nervos oftálmico, maxilar e mandibular (70). Esta nevralgia pode afetar a qualidade de vida dos pacientes acometidos e sua incidência aumenta com a idade, sendo mais alta acima dos 80 anos e atingindo, principalmente, mulheres (68).

A etiologia desta nevralgia não é totalmente compreendida, no entanto grande parte dos casos ocorre devido a compressão do nervo por vasos sanguíneos, tumores ou outras condições médicas (esclerose múltipla, cisto), assim como qualquer outra situação que possa danificar a integridade do nervo (ex.: lesão na face). A dor provocada é consequência de impulsos nervosos ectópicos originados pela despolarização anormal do nervo, devido ao comprometimento da integridade da bainha de mielina (47,48). Esta dor pode ocorrer de forma espontânea ou pode ser desencadeada pela estimulação de uma

área específica, conhecida como zona de gatilho, fazendo com que os pacientes evitem mastigar ou realizar ações que estimule estas zonas (71).

A prescrição de antidepressivos para este tipo de nevralgia é abordado em arquivos online de informação para profissionais de saúde, como o Manual MSD e sites de saúde governamentais oficiais, nas quais as posologias recomendadas variam de 10-75mg/dia a 25-150 mg/dia (72–74). No entanto, nos repositórios apenas dois artigos foram encontrados em que o foco esteja direcionado do uso de antidepressivos no tratamento de pacientes diagnosticados com nevralgia do trigêmeo.

Carasso et Yehuda (1979) realizaram um estudo clínico cego da eficácia da clomipramina e amitriptilina, dois antidepressivos no tratamento de pacientes com dores severas, como nevralgia do trigêmeo, cefaleia e nevralgia pós-herpética. O estudo contou com a participação de 67 pacientes de ambos os sexos com idades compreendidas entre 35 e 70 anos, e que analgésicos convencionais se demonstraram ineficazes na redução da dor. Os pacientes foram separados aleatoriamente em dois grupos. A dose de clomipramina foi entre 20 a 75 mg/dia, e a dose de amitriptilina foi entre 30 a 110 mg/dia, sendo as posologias alteradas caso necessário. Os níveis de dor foram registrados através de um questionário padronizado, sendo realizado nas consultas de controlo a cada duas semanas, durante um período de 3 meses. Os resultados do estudo mostraram que 44% dos pacientes tratados com clomipramina e 33% no grupo da amitriptilina relataram melhora considerável da dor. Os autores concluíram que os antidepressivos são utilizados para uma variedade de síndromes de dor, e que apesar da maioria dos estudos realizados serem com terapias combinadas, os resultados do estudo indicaram que estes medicamentos podem ser benéficos como monoterapia em certos casos de dor (75).

Adisa et al. (2012) relataram três casos de pacientes diagnosticados com nevralgia do trigêmeo. As pacientes foram tratadas inicialmente com carbamazepina, o que não demonstrou nenhuma melhora significativa, passando posteriormente a uma terapia combinada de pregabalina e amitriptilina.

No primeiro caso (Figura 8), a paciente de 50 anos apresentava dor na região esquerda da face a já dois anos. A dor surgia de forma esporádica através de breves sensações de choques elétricos que se irradiavam para a têmpora esquerda. As crises dolorosas apresentavam períodos de remissão de cerca de 2 minutos e devido à presença de ponto gatilho a paciente limitava sua abertura bucal por medo de iniciar a dor. Uma vez

diagnosticada com NT, foi prescrito pregabalina (150 mg/dia) e amitriptilina (50 mg/dia). A paciente relatou redução significativa da dor, e após um período sem dor de 3 meses o tratamento foi interrompido. A paciente permaneceu sem dor constatado até na consulta de controlo de 16 meses.

No segundo caso, a paciente de 50 anos apresentava dor na região esquerda da face há já um ano. A dor surgia por estímulos (falar/comer) ou de forma esporádica, como um choque elétrico que durava vários segundos. A paciente foi submetida à extração de dois dentes molares inferiores (36 e 37), mas a dor não melhorou. Uma vez diagnosticada com NT, foi iniciado a terapia medicamentosa à base de pregabalina (150 mg/dia) e amitriptilina (25 mg/dia). Posteriormente a dosagem foi alterada para 300 mg/dia de pregabalina e 50 mg/dia de amitriptilina, obtendo-se assim um alívio significativo da dor. O tratamento foi interrompido após um período sem dor de 3 meses. A paciente permanecia ainda sem dor na consulta de controlo de 10 meses após o início do tratamento.

No terceiro caso, a paciente de 84 anos apresentava uma forte dor no lado direito da face. A anamnese revelou presença de demência senil, na qual a paciente era medicada com diazepam e haloperidol. Ao ser diagnosticada com NT, foi iniciado o tratamento com carbamazepina (400 mg/dia), que não demonstrou qualquer efeito notável no nível de dor. Melhoras significativas foram obtidas com o uso de pregabalina (225 mg/dia) e amitriptilina (50 mg/dia). Com esta terapia combinada houve remissão completa da dor. A paciente foi acompanhada por um período de 12 meses, e nenhuma sensação dolorosa ressurgiu (76).

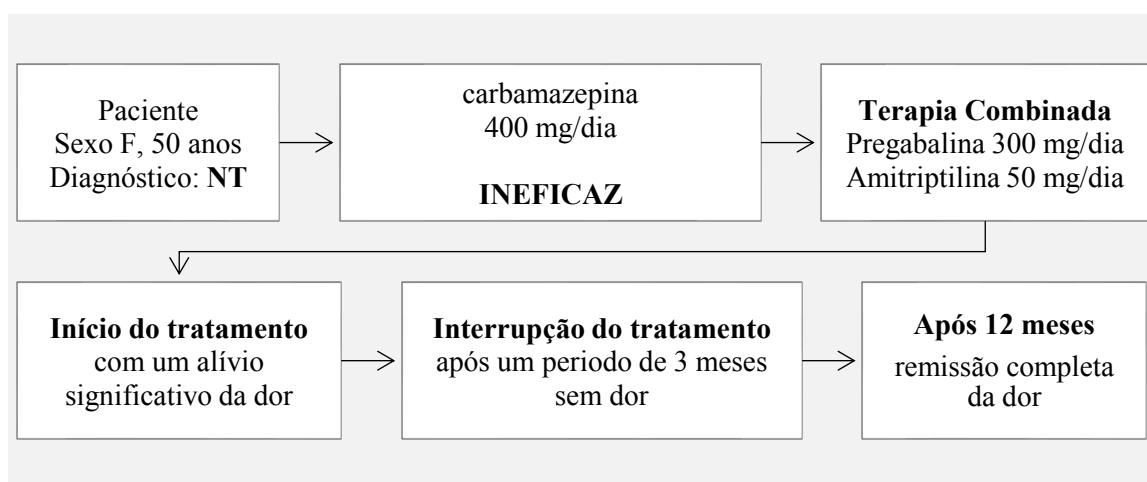


Figura 8: Resumo do estudo e resultados obtidos por Adisa et al. (2012).

A nevralgia do trigêmeo é uma condição clínica frequentemente descrita pelos pacientes como a “pior dor do mundo” (76). O tratamento com clomipramina revelou uma boa eficiência na redução da dor enquanto que pacientes tratados com amitriptilina se demonstrou menos eficaz (75). Em resumo, a clomipramina apresentou-se melhor redutora da dor na nevralgia do trigêmeo, e apresentou menos efeitos secundários indesejáveis (75). A terapia combinada com pregabalina e amitriptilina apresentou uma redução significativa da dor após uma semana, e os pacientes responderam bem à combinação de baixas doses dos dois medicamentos. Estes fármacos foram suspensos após um período sem dor de 3 meses, e quase nenhum efeito secundário foi identificado. Os pacientes permaneceram sem dor mesmo após 16 meses de acompanhamento. A eficácia desta terapia pode ser devido aos dois mecanismos de ação distintos (76). A ação dos antidepressivos pode vir a ser vantajosa no tratamento da nevralgia do trigêmeo (75), porém, mais casos precisam ser acompanhados a longo prazo para se confirmar o prognóstico (76).

### 3.5 – Nevralgia pós-herpética

Herpes zóster é uma doença causada pela reativação do vírus varicela zóster. Este encontra-se latente nos gânglios sensoriais espinhais ou cranianos. Uma vez ativado, o vírus pode desencadear a doença nos ramos do nervo trigêmeo ou dermatomas médio-torácicos, podendo ser identificado através da presença de vesículas bolhosas dolorosas na região afetada. A dor é muitas vezes acompanhada de ardor, parestesia, coceira e latejar no local afetado (77,78). A nevralgia pós-herpética (NPH) ocorre quando a dor permanece por mais de 3 meses Após a fase aguda da Herpes zóster (79), e é considerada uma de suas consequências mais comuns e problemática (80).

A nevralgia pós-herpética afeta ambos os sexos e com a idade aumenta sua frequência e gravidade. Grande parte dos casos apresenta cicatrizes com sensações exageradas de hiperestesia, disestesia e alodinia ou perda da sensibilidade na área afetada. A dor provocada pode ser constante ou intermitentes (81), e existem dois mecanismos diferentes que podem explicar a dor causada por esta nevralgia, a sensibilização (periférica e central) e a desaferentação. A sensibilização periférica ocorre com lesão do tecido que pode resultar em descargas espontânea e hiperexcitabilidade, enquanto que na sensibilização central pode ocorrer alodinia devido a aumento exagerado da resposta neural por descarga

prolongada. A dor de desaferentação ocorre com a reativação do vírus que pode resultar em inflamação com edema e dano neural (82).

Watson, Evans e Birkett (1988) realizaram um estudo prospetivo longitudinal com o objetivo de avaliar a demografia, características clínicas e resultados do tratamento de pacientes diagnosticados com nevralgia pós-herpética. O ensaio contou com a participação de duzentos e oito pacientes, na qual 90 foram tratados com amitriptilina com uma dose média de 70 mg/dia por um período médio de 3 meses. O Questionário de Dor McGill foi administrado para controlo da dor e o “*Beck Depression Inventory*” foi aplicado para controlo da ansiedade. Os resultados registraram uma grande eficácia em 60% dos pacientes, em que 14% destes pacientes obtiveram uma remissão completa da dor (81).

Kumar et al. (1990) realizaram um projeto cruzado duplo-cego randomizado do tratamento de pacientes diagnosticados com nevralgia pós-herpética, comparando desipramina (dose média de 167 mg/dia) e placebo. O ensaio contou com a participação de 26 pacientes, durante um período de 6 semanas, e dezanove pacientes completaram ambos os tratamentos. Na anamnese, 4 paciente foram diagnosticados com depressão. Os níveis de dor foram registados em um diário, uma vez por dia pelo paciente, escolhendo uma palavra de uma lista padronizada. No final do estudo, 12 dos pacientes tratados com desipramina relataram alívio, de no mínimo moderado, da dor e apenas 2 pacientes no grupo placebo. O alívio da dor com desipramina foi mais significativo entre a 3<sup>o</sup> e a 6<sup>o</sup> semana, e foi estatisticamente semelhante entre pacientes deprimidos e não deprimidos. Os autores concluíram que a administração de desipramina alivia de forma eficaz a dor e outros sintomas da nevralgia pós-herpética, como sensação de queimadura e alodinia (83).

Watson et al. (1992) realizaram um ensaio duplo-cego cruzado, com um período de *wash-out* de 2 semanas entre os dois períodos de tratamento. O estudo teve como objetivo comparar o resultado do uso de amitriptilina e maprotilina no tratamento de pacientes diagnosticados com nevralgia pós-herpética. Trinta e cinco pacientes participaram no estudo, em que apresentavam dor crónica com uma duração media de 14 meses. Trinta e dois pacientes completaram ambos os tratamentos, dois não continuaram devido à ausência de dor após a conclusão da primeira parte do estudo. Os participantes foram avaliados inicialmente por um neurologista, na qual a maioria apresentaram dor

paroxística constante e breve, com dor na estimulação tátil da pele. Cada um dos dois grupos completou cinco semanas de um tratamento, que Após duas semanas de *wash-out* realizaram cinco semanas do outro. Placebos foram distribuídos aos dois grupos nos dois períodos de tratamento. O uso de analgésicos foi autorizado conforme necessário e foram registrados diariamente. O Inventário de Depressão de Beck e o VAS foram usados para avaliar a depressão e os níveis de dor. Durante o tratamento as doses iniciais foram de 25 mg/dia (12,5 mg/dia para pacientes com mais de 65 anos). Durante as três primeiras semanas, a cada três a cinco dias, a dose era aumentada em 12,5 mg/dia até que ocorresse um alívio satisfatório da dor ou que surgissem efeitos secundários desagradáveis, reduzindo-se e mantendo-se assim a dose nestes casos. Os dois tratamentos apresentaram resultados diferentes entre os pacientes, em que onze tiveram um melhor resultado com amitriptilina, nove reagiram melhor com maprotilina e 12 tiveram um resultado semelhante em ambos os agentes. No final do estudo, 21 dos 32 pacientes (66%) obtiveram uma melhora significativa nas escalas de dor em ambos os tratamentos. No entanto, destes pacientes, 15 (47%) apresentavam dor leve ou remissão total da dor no grupo amitriptilina, enquanto que apenas 12 pacientes (38%) do grupo maprotilina demonstrou igual efeito (84).

Bowsher (1997) realizou um ensaio duplo-cego randomizado de pacientes diagnosticados com nevralgia pós-herpética tratados com amitriptilina (25 mg/dia) e controlado por placebo. O estudo contou com a presença de setenta e dois pacientes, com mais de 60 anos, que apresentavam uma duração dos sintomas dolorosos em média a mais de 6 meses. O tratamento teve uma duração de noventa dias e foi iniciado após o diagnóstico, através de dois grupos: grupo amitriptilina e grupo placebo. Os resultados do tratamento com amitriptilina demonstrou em geral uma redução dos níveis de dor dos pacientes em 84,2% enquanto que o placebo apresentou apenas 64,7% de efeitos semelhantes. Pacientes da mesma faixa etária apresentaram uma probabilidade da redução do nível de dor mais importante quando tratados mais rapidamente após o início da erupção do herpes zóster. Apresentando um efeito positivo em mais de 75% dos pacientes que iniciaram o tratamento com amitriptilina entre 3 e 6 meses após a erupção primária enquanto que apenas 25% nos pacientes que iniciaram o tratamento 24 ou mais meses depois. Os autores concluíram que apesar de mais estudos serem necessários, amitriptilina em baixas doses pode reduzir dores da NPH (85).

Graff-Radford, Shaw et Naliboff (2000) realizaram um estudo duplo-cego controlado por placebo, do uso de amitriptilina no tratamento de nevralgia pós-herpética. O estudo contou com a presença de 49 pacientes que foram divididos aleatoriamente em 4 grupos de tratamento: grupo amitriptilina, grupo amitriptilina e flufenazina, grupo flufenazina e grupo placebo. No grupo de controlo foi adicionando um aditivo para simular os efeitos secundários anticolinérgicos de boca seca. O estudo teve uma duração de 8 semanas com avaliações semanais, e o progresso foi controlado com o VAS, o Questionário de Dor de McGill e uma escala de efeitos secundários. Os resultados demonstraram diminuição significativa da dor nos grupos amitriptilina, e nenhuma mudança significativa foi observada nos outros dois grupos. Apesar de não ter reduzido totalmente o nível de dor em todos os pacientes (em média os valores VAS diminuíram de 55.9 para 26.6), os autores concluíram que a amitriptilina é uma opção viável no tratamento de NPH, mas não apoiam a adição de flufenazina (86).

Raja et al. (2002) realizaram um estudo duplo-cego cruzado controlado por placebo, comparando os efeitos analgésicos dos opioides, dos ADT no tratamento da NPH. Setenta e seis pacientes diagnosticados com NPH foram divididos em três grupos de forma randomizada. Cada um dos três períodos de tratamento (opioide, ADT e placebo), tiveram uma duração de aproximadamente 8 semanas cada. Cinquenta pacientes completaram dois períodos, e 44 pacientes completaram todos os três. Durante o estudo foram registados a intensidade da dor (escala de 0 a 10) e o alívio da dor (0 a 100%). As doses prescritas tiveram como objetivo o alívio máximo da dor ou até obter-se efeitos secundários intoleráveis. Em média as doses dos opioides foram de 91 mg/dia de morfina ou 15 mg/dia de metadona e as doses médias dos ADT foram de 89 mg/dia de nortriptilina ou 63 mg/dia de desipramina. O tratamento com opioides resultou em maior alívio da dor (38%) seguido dos ADT (32%), e em comparação o placebo obteve resultados inferiores (11%). Durante o estudo os pacientes exprimiram uma preferência aos opioides (54%) do que aos ADT (30%). Os autores concluíram que apesar dos opioides serem mais eficazes no tratamento das dores relacionadas ao NPH, os dois são tratamentos podem ser opções terapêuticas viáveis (87).

Rowbotham et al. (2005) realizaram um ensaio clínico duplo-cego paralelo randomizado, comparando desipramina, amitriptilina e fluoxetina no tratamento de pacientes diagnosticados com nevralgia pós-herpética. O estudo contou com a participação de 47 pacientes, divididos em três grupos, na qual 38 indivíduos (81%) completaram o estudo.

As doses diárias em média foram de 150 mg/dia de desipramina, 150 mg/dia de amitriptilina e 60 mg/dia de fluoxetina, durante um período de tratamento de 6 semanas. O nível doloroso foi controlado através da VAS, registado a cada consulta de controlo. A eficácia no alívio da dor de forma moderada ou melhor foi significativamente mais eficiente no uso da desipramina (12/15 pacientes) do que com amitriptilina (9/17) ou fluoxetina (5/15). A intensidade foi melhor controlada pela desipramina, reduzindo em média 47% do nível apercebido de dor, seguida da amitriptilina (38%) e depois pela fluoxetina (35%). Os 11 indivíduos que fizeram uso de opióides no início do estudo obtiveram menores reduções na dor. O grupo da fluoxetina teve a maior taxa de não conclusão (33%). A redução do nível doloroso não foi significativamente diferente entre os 3 medicamentos, no entanto a desipramina e a amitriptilina foram bem tolerados pelos pacientes, demonstrando uma eficácia de 80% e 53% respetivamente. Os autores concluíram que os 3 medicamentos reduziram a dor da NPH, mas desipramina proporcionou o alívio mais satisfatório, sendo assim uma opção mais viável de tratamento (88).

Chandra et al. (2006) realizaram um estudo clínico duplo-cego randomizado, comparando a eficácia e tolerabilidade da gabapentina e da nortriptilina no tratamento de pacientes diagnosticados com nevralgia pós-herpética. O estudo teve uma duração de 9 semanas e contou com a participação de 70 pacientes, divididos em dois grupos para comparação dos tratamentos em paralelo. A intensidade da dor foi registrada através da escala visual analógica e pela escala Likert. Os participantes apresentavam uma história de dor persistente de mais de 8 semanas, após o desaparecimento da erupção cutânea. O tratamento com gabapentina e nortriptilina foi administrado em doses inicialmente baixas, e foram elevadas gradualmente, em intervalos de 2 semanas, até que o efeito fosse satisfatório ou uma dose máxima tolerada fosse obtida. Os valores médios de dor obtidos na escala de Likert foram significativamente reduzidos no final do estudo em ambos os grupos de tratamento. O grupo nortriptilina demonstrou reduzir em 47,6% os níveis de dor enquanto que o grupo gabapentina obteve uma redução da intensidade dolorosa de 42,8%. As escalas VAS foram igualmente significativamente reduzidos em ambos os grupos, e os pacientes apresentaram melhora significativa na qualidade de sono. Os autores concluíram que dois medicamentos demonstraram ser eficazes no tratamento da NPH e que a gabapentina pode ser um tratamento alternativo por ser melhor tolerada pelos pacientes (89).

Achar et al. (2012) realizaram um estudo comparativo randomizado aberto sobre a eficácia clínica da amitriptilina e da pregabalina no tratamento de pacientes diagnosticados com nevralgia pós-herpética. O estudo teve uma duração de 8 semanas, com consultas de controlo na 2<sup>a</sup>, 4<sup>a</sup> e 8<sup>a</sup> semanas. Os 50 pacientes participantes (64% homens e 36% mulheres) foram divididos em dois grupos de forma randomizada. Os critérios de inclusão consistiram em dor com mais de 1 mês de duração e com gravidade considerada no mínimo moderada, paciente com 40 anos ou mais e sem gravidez. De entre os vários tipos de herpes zóster, o torácico foi o mais predominante (54%), seguido dos cervicais (24%), trigémeos (16%) e lombossacrais (6%). O tratamento consistiu na administração de 25 mg/dia de amitriptilina e 75 mg duas vezes ao dia de pregabalina. O grupo amitriptilina apresentou boca seca como a complicação mais comum e no grupo da pregabalina os pacientes relataram a recorrência de tontura, mas nenhum paciente interrompeu o tratamento devido às reações adversas. Após 4 semanas de tratamento a intensidade da dor diminuiu em cerca de 50% em 64% dos pacientes do grupo amitriptilina e 60% dos pacientes no grupo pregabalina. No entanto, no final de 8 semanas, a melhora de mais de 75% da intensidade da dor foi relatada por apenas 16% dos pacientes no grupo amitriptilina enquanto que no grupo pregabalina foi de 64%. Os autores concluíram que apesar dos dois medicamentos terem um efeito analgésico na nevralgia pós-herpética, a pregabalina demonstrou ser mais eficaz (Figura 9) (90).

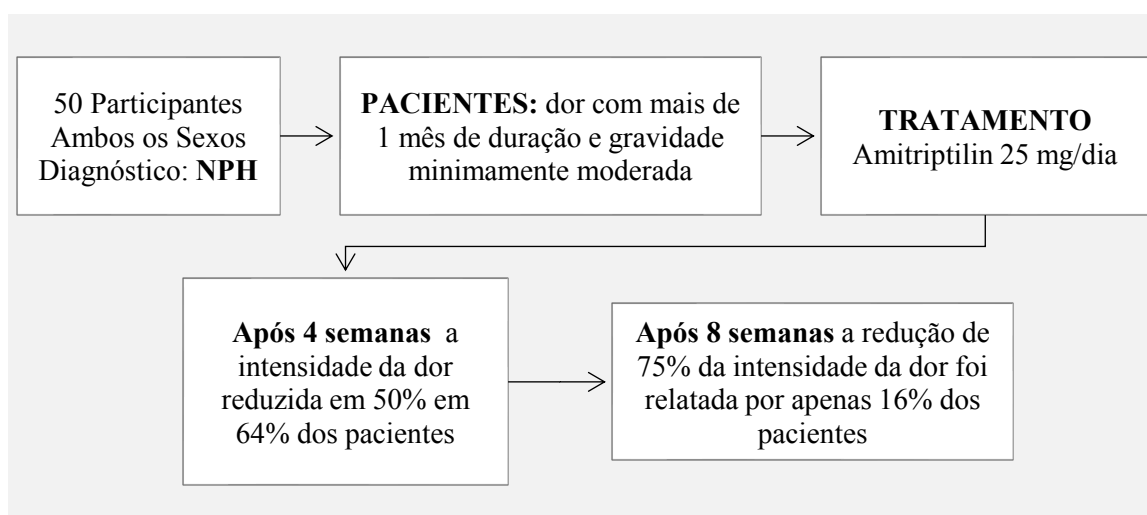


Figura 9: Resumo do estudo e resultados obtidos por Achar et al. (2012).

O uso de amitriptilina reduziu significativamente a intensidade da dor, mas não a elimina completamente (81,84–86); e a adição de flufenazina à amitriptilina não produz diferenças significativas na eficácia do tratamento (86). A terapia com amitriptilina se demonstrou mais eficaz quando prescrita com doses graduais, até que se obtenha um bom alívio da dor ou efeitos secundários apareçam (84). Os opióides e o ADT são eficazes na redução da dor; no geral houve uma maior redução da dor com opióides, mas mais efeitos secundários foram observados pelos pacientes (87). A pregabalina provou ser mais eficaz do que a amitriptilina no alívio da dor. No entanto, os efeitos analgésicos de ambos medicamentos só foram perceptíveis ao final da 8ª semana. A amitriptilina causou boca seca, como seu efeito secundário mais comum, enquanto que a pregabalina causou mais comumente tontura; embora os efeitos secundários da pregabalina fossem muitas vezes menos comuns (90). Os escores médios de dor foram significativamente reduzidos com o uso de nortriptilina ou gabapentina; devendo ser administrados em doses incrementais, com intervalos de 2 semanas, até que seja obtida a dose máxima tolerada. A gabapentina foi igualmente eficaz, mas foi melhor tolerada em comparação com a nortriptilina. Os pacientes também mostraram melhora significativa em seu sono com os dois medicamentos (89). Os antidepressivos demonstraram ser significativamente eficazes no tratamento da NPH, sendo considerados um possível tratamento alternativo, mas ainda requerendo demais estudos (81,84–89).

### 3.6 – Transtorno de ansiedade

O transtorno de ansiedade é uma doença mental crônica que o Médico Dentista encontra muito frequentemente na sua atividade clínica (91). Esta é compreendida como uma resposta às situações nas quais a fonte de ameaça ao indivíduo não está bem definida, é ambígua ou não está objetivamente presente (92) e pode ser considerada como uma resposta condicionada aos estímulos, sendo os tratamentos dentários ou consultas de Medicina Dentária um grande gerador de ansiedade (93). Este transtorno surge como resposta desenvolvida em consequência de experiências diretas, indiretas ou endógenas, que são considerados como componentes de uma vulnerabilidade constitucional ou distúrbios ansiosos evidenciados por medos múltiplos, ansiedade generalizada ou crises de pânico (94), que pode vir a afetar a vida individual e social dos pacientes (91).

Em um grande estudo europeu, chegou-se à conclusão que somente 20,6% dos participantes com transtorno de ansiedade procuram ajuda profissional, na qual 23,2% não receberam nenhum tratamento, 19,6% receberam apenas tratamento psicológico, 30,8% receberam terapia medicamentosa e 26,5% foram tratados com terapia combinada (95). Da mesma forma, um estudo holandês, mostrou que apenas 27% dos pacientes com transtornos de ansiedade receberam cuidados orientados (96). Os transtornos de ansiedade costumam estar acompanhado de outros transtornos, como depressão, transtornos somáticos, transtornos de personalidade e transtornos de abuso de substâncias. Para determinar a gravidade dos transtornos de ansiedade e monitorar o progresso do tratamento, escalas de avaliação podem ser utilizadas, tais como a Escala de Ansiedade de Hamilton, a Escala de Pânico e Agorafobia e a Escala de Ansiedade Social de Liebowitz (97).

Schweizer (1993) realizou um ensaio duplo-cego controlado e uma revisão sistemática de estudos analisando o tratamento de transtorno de ansiedade generalizada (TAG) com o uso de antidepressivos. Na revisão sistemática sete estudos foram incluídos. Estes revelaram que os antidepressivos são tão eficazes quanto ao diazepam e clordiazepóxido no tratamento de pacientes diagnosticados com TAG. O ensaio duplo-cego controlado por placebo fez o uso da imipramina e trazodona de forma comparativa ao diazepam em pacientes com o transtorno. O estudo contou com a participação de duzentos e trinta pacientes, randomizados e separados em quatro grupos. Durante um período de 8 semanas, em cada respectivo grupo, os pacientes foram medicados, com doses médias de 143 mg/dia de imipramina, 255 mg/dia de trazodona e 26 mg/dia de diazepam. No final do tratamento foi relatado uma melhoria em 73% dos pacientes do grupo imipramina, 69% dos pacientes do grupo trazodona, 66% dos pacientes do grupo diazepam e 47% dos pacientes do grupo placebo. O autor concluiu que para além de sua ação antidepressiva, os antidepressivos podem ter um papel no tratamento de pacientes com transtornos de ansiedade (98).

Karl Rickels et al. (2000) realizaram um estudo duplo cego sobre a eficácia e segurança de doses fixas de venlafaxina, de liberação prolongada, no tratamento de pacientes com transtorno de ansiedade generalizada; sem depressão concomitante. O estudo contou com a participação de 377 pacientes, com escores de 18 ou mais na escala de Ansiedade de Hamilton. Os pacientes foram separados aleatoriamente em dois grupos. O grupo fármaco, onde seria administrado doses fixas de venlafaxina (75, 150 ou 225 mg/dia) e

o grupo placebo. De entre os participantes, 370 foram implicados na análise de segurança e 349 foram implicados na análise de eficácia. Após o período de tratamento de 8 semanas, os resultados obtidos demonstraram melhores resultados nas pontuações médias do grupo tratado com venlafaxina do que no grupo placebo. Além de demonstrar bons resultados da sua eficácia, a venlafaxina foi bem tolerada em todas as doses administradas ao longo do estudo, sendo considerada pelos autores uma opção terapêutica, de curto prazo, viável para o transtorno de ansiedade generalizada em pacientes ambulatoriais sem transtorno depressivo major (99).

Uguz et al. (2005) realizaram um estudo para determinar a frequência de “ansiedade odontológica” e “fobia odontológica” em pacientes com transtorno do pânico; assim como acompanhar as mudanças dos seus respetivos níveis durante o tratamento antidepressivo. O estudo contou com a participação de 102 pacientes com transtorno de pânico e um grupo de controle, composto por 53 pessoas saudáveis, em que ambos os grupos foram tratados com antidepressivos. Os participantes foram avaliados através da escala de Agorafobia de Pânico, da Escala de Ansiedade Dentária de Conrah e por entrevistas clínicas. No final do tratamento, depois de um período de 3 meses, foi observado que os resultados foram eficazes para os pacientes com transtorno de pânico e “ansiedade odontológica”; chegando assim à conclusão que o tratamento é mais adaptado para pacientes com “ansiedade odontológica” e não para pacientes com e “fobia odontológica” (13).

Schmitt et al. (2005) apresentaram uma investigação de diversos ensaios clínicos realizados com pacientes comprometidos com transtorno de ansiedade generalizada, que foram tratados com antidepressivos. Estes tinham como objetivo atestar a eficácia e tolerabilidade da terapia medicamentosa baseada em antidepressivos. Os estudos selecionados datam até maio de 2002, e que os pacientes participantes foram agrupados de forma randomizada, para que se obtivesse uma coleta de dados de forma mais fiável. Com a análise dos estudos, não influenciada pelas taxas de abandono, os antidepressivos apresentaram resultados melhores que os placebos. Os antidepressivos que mais obtiveram destaque foram precisamente a imipramina, a venlafaxina e a paroxetina. Estes apresentaram uma boa eficácia no tratamento dos pacientes, demonstrando serem

promissoras opções terapêuticas medicamentosas para o tratamento de pacientes diagnosticados com Transtorno de ansiedade generalizada (100).

Bandelow et al. (2017) apresentaram um caso de uma paciente com Transtorno de ansiedade generalizada (médica dentista de 48 anos). Anteriormente ao estudo, a paciente recebeu inicialmente um benzodiazepínico (diazepam) prescrito por seu clínico geral; que na questão da ansiedade teve resultados positivos, no entanto o medicamento a fazia sentir-se entorpecida e menos eficiente no trabalho. Em seguida iniciou venlafaxina, que devido à alta dose prescrita apresentou diversos efeitos secundários, causando a interrupção do tratamento. Uma vez que o mesmo antidepressivo foi administrado em baixas doses (37.5mg/d), sendo aumentado de forma gradual (75mg/d e finalmente 225mg/d), durante um período total de tratamento de 7 semanas. Após a interrupção gradual do tratamento (dose máxima para 150mg/d, seguida de 75mg/d e enfim para 35.5mg/d), a paciente encontrou-se sem sintomas de TAG ou efeitos secundários, obtendo-se um sucesso no tratamento. Após um ano, na qual foi acompanhada, a paciente não manifestou sintomas de abstinência relevantes ou ansiedade (Figura 10) (97).

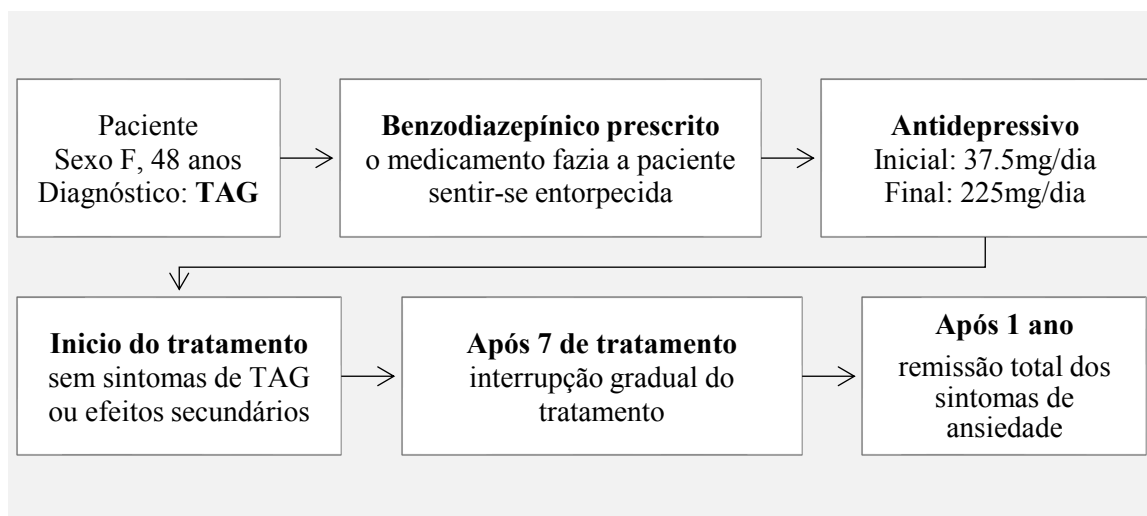


Figura 10: Resumo do estudo e resultados obtidos por Bandelow et al. (2017).

O transtorno de ansiedade generalizada é um diagnóstico bastante comum, frequentemente crônico e complicado de ser identificado devido a outros fatores comorbantes (98). A amitriptilina demonstra ser tão eficaz quanto o diazepam no tratamento da ansiedade, com características depressivas mistas associadas. Pacientes com ansiedade primária ou depressão primária não demonstrou obter-se um efeito tão eficaz

quanto os casos de ansiedade crônica (98). A imipramina e a trazodona começam a mostrar eficácia na terceira semana até à oitava semana; obtendo-se uma eficácia ansiolítica um pouco melhor que o diazepam (98). Venlafaxina incluiu uma melhoria global e foi bem tolerada em todas as doses. Os valores, das escalas de dor, obtidos Após 8 semanas foram significativamente menores, mostrando uma eficácia no tratamento em curto prazo (99). Os antidepressivos usados no tratamento do transtorno do pânico e da ansiedade em Medicina Dentária obtiveram uma boa resposta, mas os valores VAS permaneceram significativamente mais altos no grupo com fobia dentária; mostrando-se ser útil para o tratamento da ansiedade mas não da fobia (13). Antidepressivos (imipramina, venlafaxina e paroxetina) foram considerados superiores ao placebo no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada (100), em que a dosagem elevada lentamente obteve uma melhor resposta no tratamento; levando em consideração que antidepressivos tricíclicos devem ser usados com cautela em pacientes com risco de suicídio, devido à sua potencial toxicidade de sobredosagem (97). Os antidepressivos têm maior eficácia para os sintomas psíquicos de ansiedade, em oposição aos sintomas somáticos, que se mostraram preferencialmente responsivos aos benzodiazepínicos (98). Quase todas as pessoas com TAG também têm comorbidades psiquiátricas. No entanto, as duas principais comorbidades do TAG são depressão maior e distímia, que são conhecidas por serem tratadas com antidepressivos (100); cujos antidepressivos tricíclicos (ADT), imipramina e clomipramina demonstram grande eficácia (97,98). Em geral, a frequência de eventos adversos é maior para ADT do que para ISRS ou ISRN; portanto esses medicamentos devem ser experimentados antes do uso dos ADT (97). A evidência disponível sugere que os antidepressivos são um possível opção de tratamento para pacientes com transtorno de ansiedade generalizada crônica (mas não aguda) no contexto clínico (98,100).

### III. Conclusão

O Médico Dentista tem uma função privilegiada no contacto com o doente, sendo um profissional de saúde com grande importância no diagnóstico, prevenção, tratamento e encaminhamento do doente para outras áreas da saúde, prezando o bem-estar do paciente. As condições físicas e psicológicas podem influenciar os distúrbios dolorosos de várias formas. A dor aguda está mais comumente relacionada a condições físicas. No entanto, a dor crónica, apresenta fatores psicológicos de grande importância, podendo não responder tão eficazmente perante as terapias medicamentosas direcionadas apenas a estímulos somatossensoriais. Os antidepressivos são medicamentos habitualmente utilizados na psiquiatria; todavia, em virtude de seus efeitos fisiológicos e psicossomáticos, têm indicações terapêuticas em certas patologias encontradas na Medicina Dentária. Estes fármacos demonstraram uma boa eficácia no tratamento da dor e do desconforto presentes na disfunção temporomandibular crónica. Na síndrome da boca ardente, a paroxetina e a duloxetina apresentaram bons resultados, alcançando remissão completa dos sintomas em grande proporção dos pacientes; já o clonazepam e a levosulpirida apresentaram apenas resultados modestos. Na dor facial atípica, a dotiepina, assim como a amitriptilina, apresentaram ótimos resultados no alívio da dor, no entanto é necessária a sua administração administrada por um longo período de tempo para que o resultado se demonstre duradouro. A venlafaxina diminuiu o consumo de medicação de escape, mas não demonstrou eficácia significativa na redução da dor. Na neuralgia do trigêmeo a clomipramina demonstrou uma eficiência superior à amitriptilina na redução da dor, e a terapia combinada de pregabalina e amitriptilina apresentou uma redução significativa da dor, mesmo em baixas doses. Na neuralgia pós-herpética, o uso de amitriptilina reduziu significativamente a intensidade da dor, mas nem sempre a eliminou completamente, sendo a pregabalina e gabapentina mais eficaz como tratamento. No transtorno de ansiedade generalizada a imipramina e a trazodona demonstraram ser bastante eficazes no tratamento da ansiedade crónica, a amitriptilina foi tão eficaz quanto o diazepam, e a venlafaxina XR demonstrou uma boa melhoria global e foi bem tolerada em todas as doses. A comparação entre os estudos e a formulação de uma conclusão generalizada é dificultada pelos inúmeros fatores presentes. Existe uma grande heterogeneidade na bibliografia científica relativa ao uso destes medicamentos na Medicina Dentária, o que dificulta comparações e conclusões

consensuais. Os artigos e ensaios clínicos consultados neste trabalho utilizam diferentes métodos, sistemas de avaliação, diversas indicações clínicas, devido as diferentes patologias; são também diversos os medicamentos prescritos, com diferentes posologias e doses. Apesar destes fatores, e de que o assunto necessite de ser mais investigado pela comunidade científica, os antidepressivos demonstraram, em geral, uma eficácia satisfatória nas patologias abordadas. Com isso, estes medicamentos merecem consideração ao ponderar-se uma opção terapêutica, especialmente nos casos que tratamentos convencionais se demonstrem ineficazes. Isto intensifica ainda mais a ideia de que o Médico Dentista deve ter profundo conhecimento na sua área de atuação, de forma a apresentar a capacidade de diagnosticar e tratar corretamente tais patologias.

## Bibliografia

1. Moreno, R.A., Moreno, D.H.M. & Soares, M.B. (1999). Psicofarmacologia de antidepressivos. *Rev Bras Psiquiatr.* 21(maio):24–40.
2. Lopez-Munoz, F. & Alamo, C. (2009). Monoaminergic Neurotransmission: The History of the Discovery of Antidepressants from 1950s Until Today. *Curr Pharm Des.* 15(14):1563–86.
3. Page, M.M. & Somerville-Brown, L.M. (2007). Psychotropic drugs and dentistry. *Aust Prescr.* 30(4):98–101.
4. OECD (2019). Health at a Glance. OECD Publishing, Paris. OECD. (Health at a Glance). Available from: [https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-2019\\_4dd50c09-en](https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-2019_4dd50c09-en)
5. Lino, P., Martins, C., Miranda, G., de Souza e Silva, M. & de Abreu. M. (2017). Use of antidepressants in dentistry: a systematic review. *Oral Dis.* 24(7).
6. Keene, J.J., Galasko, G.T. & Land, M.F. (2003). Antidepressant use in psychiatry and medicine: Importance for dental practice. *J Am Dent Assoc.* 134(1):71–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.14219/jada.archive.2003.0019>
7. Clarkson, E. & Jung, E. (2020). Atypical Facial Pain. *Dent Clin North Am.* 64(1):249–53. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cden.2019.08.014>
8. Finnerup, N.B., Attal, N., Haroutounian, S., McNicol, E., Baron, R., Dworkin, R.H., et al. (2015). Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 14(2):162–73.
9. Mínguez Serra, M.P., Salort Llorca, C. & Silvestre Donat, F.J. (2007) Pharmacological treatment of burning mouth syndrome: A review and update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 12(4):299–304.
10. Garrote, C. E. M., Teixeira, M.L., Ramacciato, J.C. & Motta, R.H.L. (2010). Orientando o Cirurgião-Dentista Antidepressivos em Odontologia : indicações e cuidados. *Rev Assoc Paul Cir Dent.* 64(4):294–5.
11. Melo, G.M. (2011). Terapia farmacológica em disfunções temporomandibulares : uma breve revisão. *Rev Dentísticaonline.* 21(1):35–40.
12. Nutt, D.J. (2005). Overview of diagnosis and drug treatments of anxiety disorders. *CNS Spectr.* 10(1):49–56.
13. Uguz, S., Seydaoglu, G., Doğan, C., Inanc, B.Y., Yurdagul, E. & Diler, R.S. (2005). Short-term antidepressant treatment of comorbid dental anxiety in patients

- with panic disorder. *Acta Odontol Scand.* 63(5):266–71.
14. Maina, G., Vitalucci, A., Gandolfo, S. & Bogetto, F. (2002). Comparative efficacy of SSRIs and amisulpride in burning mouth syndrome: A single-blind study. *J Clin Psychiatry.* 63(1):38–43.
  15. Silvestre, F.J., Silvestre-Rangil, J. & López-Jornet, P. (2015). Burning mouth syndrome: a review and update. *Rev Neurol.* 60(10):457–63.
  16. Netto, M.U.Q., de Freitas, O. & Pereira, L.R.L. (2012). Antidepressivos e Benzodiazepínicos: Estudo sobre o uso racional entre usuários do SUS em Ribeirão Preto-SP. *Rev Ciencias Farm Basica e Apl.* 33(1):77–81.
  17. Hakam, A.E., Vila, G., Duarte, P.M., Mbadu, M.P., Angary, D.S., Aukhil, I., et al. (2020). Effects of different antidepressant classes on dental implant failure: A retrospective clinical study. *J Periodontol.* 1–9.
  18. Bittencourt, S.C., Caponi, S. & Maluf, S. (2013). Medicamentos antidepressivos: inserção na prática biomédica (1941 a 2006) a partir da divulgação em um livro-texto de farmacologia. *Mana [Internet].* Aug;19(2):219–47. Available from: [www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-93132013000200001&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-93132013000200001&lng=pt&tlng=pt)
  19. Eguíluz Uruchurtu (2010). *Historia de la psicofarmacología*. Editorial Médica Panamericana, editor. *Tratado de Psicofarmacología.* 3–13 p. Available from: [www.bibliotecas.unr.edu.ar/muestra/medica\\_panamericana/9788498351095.pdf](http://www.bibliotecas.unr.edu.ar/muestra/medica_panamericana/9788498351095.pdf)
  20. Andrade, R.V., Silva, A.F., Moreira, F.N., Santos, H.P.S., Dantas, H.F., Almeida, I.F., Lobo, L.P.B. & Nascimento, M.A. (2003). Atuação dos neurotransmissores na depressão. *Rev. Bras. Ciênc. Farm.* jan./mar. Available from: <http://www.saudeemmovimento.com.br/revista/artigos/cienciasfarmaceuticas/v1n1a6.pdf>
  21. Berhardt, L. V. (2015). *Advances in Medicine and Biology.* 87th ed. New York: Nova Science Publishers, Inc. 181–207 p.
  22. Stahl, S. M. (2000). *Essential Psychopharmacology of Depression and Bipolar Disorder.* 1st editio. Cambridge: Cambridge University Press. 198 p.
  23. Himmelhoch, J. (1995). Monoamine Oxidase Inhibitors. In H. I. Kaplan, & B. J. Sadock (Eds.), *Comprehensive Textbook of Psychiatry* (Vol. 2, 6th Ed., pp. 2038-2058). Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins.
  24. Hawthorne, G., Goldney, R., & Taylor, A. W. (2008). Depression Prevalence: Is it Really Increasing? *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry,* 42(7), 606–

616. doi:10.1080/00048670802119788.
25. Moreno, R.A. & Moreno, D.H. (1999). Antidepressivos Tricíclicos. In: Cordás TA, Moreno RA, editores. *Conduitas em Psiquiatria*. 3ª edição. São Paulo: Lemos Editorial. 135-161.
  26. Goodnick, P. J., & Goldstein, B. J. (1998). Selective serotonin reuptake inhibitors in affective disorders — I. Basic pharmacology. *Journal of Psychopharmacology*, 12(4\_suppl), 5–S20. doi:10.1177/0269881198012003021.
  27. Ric, M., Procyshyn, Kalyna, Z., Bezchlibnyk-Butler & Joel Jeffries, J. (2019). *Clinical handbook of psychotropic drugs*. Hogrefe Publishing. 23rd edition. pp. 7 - 98 <https://doi.org/10.1027/00561-000>.
  28. Goldstein, B. J. & Goodnick, P. J. (1998). Selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of affective disorders—III. Tolerability, safety and pharmacoeconomics. *Journal of Psychopharmacology*, 12(4\_suppl), 55–S87. doi:10.1177/026988119801200304.
  29. Horst, W.D. & Preskorn, S.H. (1998). Mechanism of action and clinical characteristics of three atypical antidepressants: venlafaxine, nefazodone, bupropion. *J Affective Disord*; 51: 237-54.
  30. Feighner, J.P. (1999). Mechanism of Action of Antidepressant Medications. *J Clin Psychiatry*; 60 ( suppl 4): 4-11.
  31. Costa, L. F. M.; Guimarães, J. P. & Chaobas, A. (2004). Prevalência de distúrbios da articulação temporo-mandibular em crianças e adolescentes brasileiros e sua relação com má-oclusão e hábitos parafuncionais: um estudo epidemiológico transversal - Parte II: distúrbios articulares e hábitos parafuncionais. *J Bras Ortop Ortop Facial Curitiba* [Internet]. Maio v.9,n. Available from: [www.dtscience.com/wp-content/uploads/2015/10/Prevalência-de-Distúrbios-da-Articulação-Temporo-mandibular-em-Crianças-e-Adolescentes-Brasileiros-e-sua-Relação-com.pdf](http://www.dtscience.com/wp-content/uploads/2015/10/Prevalência-de-Distúrbios-da-Articulação-Temporo-mandibular-em-Crianças-e-Adolescentes-Brasileiros-e-sua-Relação-com.pdf)
  32. Molina, O. F., Mazzetto, M. de O., Stechman, J., Santos Júnior, J. dos, Fernandes, R. S. M., Pizzo, R. C. de A. & Guzmán Aragón LR (2001). Distúrbios internos articulares. Retrospectiva em pacientes com Bruxismo e DCM- Características clínicas, diagnóstico e sugestões para tratamento. *Jornal Brasileiro de Oclusão, ATM e Dor Orofacial*-Ano 1-v.1-n.1-Jan./Mar. 2001;
  33. Dawson, P. E. (2006). *Functional occlusion: From TMJ to smile design*. Edinburgh: Elsevier Mosby

34. Toledo, B. A. S., Capote, T. S. O. & Campos, J. A. D. B. (2008). Associação entre Disfunção Temporomandibular e Depressão. *Rev. Cienc. Odontol. Bras.*, 11(4), 75-79.
35. Alvarez, D.J. & Rockwell, P.G. (2002). Trigger points: diagnosis and management. *Am Fam Physician*. Feb 15;65(4):653-60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11871683>
36. Donnarumma, M. D. C., Muzilli, C. A., Ferreira, C. & Nemr, K. (2010). Disfunções Temporomandibulares: Sinais, Sintomas e Abordagem Multidisciplinar. *Rev. CEFAC*, 12(5), 788 – 794. Available from: <https://www.scielo.br/pdf/rcefac/v12n5/44-08.pdf>
37. Sartoretto, S. C., Bello, Y. D., & Bona, A. D. (2012). Evidências Científicas para o Diagnóstico e Tratamento da DTM e a Relação, com a Oclusão e a Ortodontia. *Rev. Odontol.*, 17(3), 352- 359. Available from: <http://revodontobvsalud.org/pdf/rfo/v17n3/a19v17n3.pdf>
38. Gremlion, H.A., Waxenberg, L.B., Myers, C.D., et al. (2003). Psychological considerations in the diagnosis and management of temporomandibular disorders and orofacial pain. *Gen Dent*. 51:168-172.
39. Fishbain, D. (2000). Evidence-based data on pain relief with antidepressants. *Ann Med* . Jan 8;32(5):305-16. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/07853890008995932>
40. Pettengill, C.A. & Reisner-Keller, L. (1997). The Use of Tricyclic Antidepressants for the Control of Chronic Orofacial Pain. *CRANIO*. Jan 13;15(1):53-6. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/08869634.1997.11745992>
41. Onghena, P. & Van Houdenhove, B. (1992). Antidepressant-induced analgesia in chronic non-malignant pain: a meta-analysis of 39 placebo-controlled studies. *Pain* [Internet]. May;49(2):205-19. Available from: <https://journals.lww.com/00006396-199205000-00007>
42. Zitman, F.G., Linssen, A.C.G., Edelbroek, P.M. & Stijnen, T. (1990). Low dose amitriptyline in chronic pain: The gain is modest. *Pain*. Jul;42(1):35-42. Available from: <https://journals.lww.com/00006396-199007000-00005>
43. Plesh, O., Curtis, D., Levine, J. & McCall Jr, W.D. (2000). Amitriptyline treatment of chronic pain in patients with temporomandibular disorders. *J Oral Rehabil*. Oct;27(10):834-41. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-2842.2000.00572.x>

44. Rizzatti-Barbosa, C.M., Nogueira M.T.P., de Andrade, E.D., Ambrosano, G.M.B. & de Albergaria Barbosa, J.R. (2003). Clinical Evaluation of Amitriptyline for the Control of Chronic Pain Caused by Temporomandibular Joint Disorders. *CRANIO*. Jul 13;21(3):221–5. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/08869634.2003.11746254>
45. Inagaki, T., Miyaoka, T., Shinno, H., Horiguchi, J., Matsuda, S. & Yoshikawa, H. (2007). Treatment of Temporomandibular Pain With the Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Paroxetine. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. Feb 15;9(01):69–70. Available from: <http://article.psychiatrist.com/?ContentType=START&ID=10004249>
46. Soares, M.S.M., Lima, J. M. C. & Pereira, S.C.C. (2008). Avaliação do fluxo salivar, xerostomia e condição psicológica em mulheres com Síndrome da Ardência Bucal. *Revista de Odontologia da UNESP*, v. 37, n. 4, p. 315-319. Available from: <https://www.revodontolunesp.com.br/article/5880184a7f8c9d0a098b4b61/pdf/ro-u-37-4-315.pdf>
47. Cherubini, K., Mmaidanad, J.D., Weigert, K.L., Figueiredo, M.A. (2005). Síndrome de ardência bucal: revisão de cem casos. *Revista Odontológica Ciência*, v. 20, n. 48, p. 109-13. Available from: <https://core.ac.uk/download/pdf/26937241.pdf>
48. Cruz, M.C.F.N.D., Braga, V.A.S., Garcia, J.G.F., Lopes, F.F. & Maia, E.D.C.S. (2008). Condições bucais relacionadas com o estresse: uma revisão dos achados atuais. *Revista da Faculdade de Odontologia Porto Alegre*, v. 49, n.1, p. 8-11. Available from: <https://seer.ufrgs.br/RevistadaFaculdadeOdontologia/article/viewFile/2399/8868>
49. Montandon, A.A.B.; Pinelli, L.A. P.; Rossel, F.L. & Fais, L.M.G. (2011). Síndrome da ardência bucal: avaliação e tratamento. *Revista de Odontologia da Universidade Cidade de São Paulo*, p. 59-69. Available from: <https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/126051/ISSN1983-5183-2011-23-01-59-69.pdf?sequence=1>
50. Zakrzewska, J.M., Forssell H. & Glenny, A-M. (2005). Interventions for the treatment of burning mouth syndrome. In: Zakrzewska JM, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD002779.pub2>

51. Melis, M., Lobo, S.L., Ceneviz, C., Zawawi, K., Al-Badawi, E., Maloney, G., et al. (2003). Atypical Odontalgia: A Review of the Literature. *Headache J Head Face Pain*. Nov 24;43(10):1060–74. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1526-4610.2003.03207.x>
52. Scala, A., Checchi, L., Montevicchi, M., Marini, I. (2003). Update on Burning mouth syndrome: Overview and patient management. *Crit Rev Oral Biol Med* Downloaded. 14(4):275–91.
53. Tammiala-Salonen, T. & Forssell, H. (1999). Trazodone in burning mouth pain: a placebo-controlled, double-blind study. *J Orofac Pain*. 13(2):83–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10425979>
54. Yamazaki, Y., Hata, H., Kitamori, S., Onodera, M. & Kitagawa, Y. (2009). An open-label, noncomparative, dose escalation pilot study of the effect of paroxetine in treatment of burning mouth syndrome. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. Jan;107(1):e6–11. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1079210408006252>
55. Mignogna, M.D., Adamo, D., Schiavone, V., Ravel, M.G. & Fortuna, G. (2011). Burning Mouth Syndrome Responsive to Duloxetine: A Case Report: Table 1. *Pain Med*. Mar 1;12(3):466–9. Available from: <https://academic.oup.com/painmedicine/article-lookup/doi/10.1111/j.1526-4637.2010.01035.x>
56. Kim, Y-D., Lee, J-H. & Shim, J-H. (2014). Duloxetine in the treatment of burning mouth syndrome refractory to conventional treatment: A case report. *J Int Med Res*. Jun 17;42(3):879–83. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0300060514527913>
57. Ikawa, M. & Ikawa, M. (2013). Effectiveness of antidepressants for treatment of idiopathic orofacial pain. *J Headache Pain*. Feb 21;14(S1):P47. Available from: <https://thejournalofheadacheandpain.biomedcentral.com/articles/10.1186/1129-2377-14-S1-P47>
58. Zakrzewska, J. M., & Jensen, T. S. (2017). History of facial pain diagnosis. *Cephalalgia: an international journal of headache*, 37(7), 604–608. <https://doi.org/10.1177/0333102417691045>.
59. Benoliel, R. & Gaul, C. (2017). Persistent idiopathic facial pain. *Cephalalgia*. 37(7):680-691. doi:10.1177/0333102417706349.
60. Agostoni, E., Frigerio, R. & Santoro, P. (2005). Atypical facial pain: clinical

- considerations and differential diagnosis. *Neurol Sci.* May;26(S2):s71–4. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10072-005-0412-y>
61. Cornelissen, P., van Kleef, M., Mekhail, N., Day, M., van Zundert, J. (2009). Persistent Idiopathic Facial Pain. *Pain Pract.* Nov;9(6):443–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1533-2500.2009.00332.x>
62. Türp, J.C. & Gobetti, J.P. (1996). Trigeminal neuralgia versus atypical facial pain. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* Apr;81(4):424–32. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1079210496800187>
63. Feinmann, C., Harris, M. & Cawley, R. (1984). Psychogenic facial pain: presentation and treatment. *BMJ.* Feb 11;288(6415):436–8. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.288.6415.436>
64. Sharav, Y., Singer, E., Schmidt, E., Dionne, R.A. & Dubner, R. (1987). The analgesic effect of amitriptyline on chronic facial pain. *Pain.* Nov;31(2):199–209. Available from: <https://journals.lww.com/00006396-198711000-00005>
65. Forssell, H., Tasmuth, T., Tenovuo, O., Hampf, G. & Kalso, E. (2004) Venlafaxine in the treatment of atypical facial pain: A randomized controlled trial. *J Orofac Pain.* 18(2):131–7.
66. Güler, N., Durmus, E. & Tuncer, S. (2005). Long-term follow-up of patients with atypical facial pain treated with amitriptyline. *N Y State Dent J.* 71(4):38–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16146306>
67. Takenoshita, M., Miura, A., Shinohara, Y., Mikuzuki, R., Sugawara, S., Tu, T.T.H., et al. (2017). Clinical features of atypical odontalgia; three cases and literature reviews. *Biopsychosoc Med.* Dec 3;11(1):21. Available from: <http://bpsmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13030-017-0106-8>
68. Alves, T.C.A., Azevedo, G.S. & Carvalho, E.S. (2004). Tratamento farmacológico da nevralgia do trigêmeo : revisão sistemática e metanálise. *Rev Bras Anesthesiol.* Dec;54(6):836–49. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-70942004000600015&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-70942004000600015&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)
69. Gandhoke, G.S., Smith, K.J., Niranjana, A., Sekula, R.F. & Lunsford, L.D. (2019). Comparing Microvascular Decompression with Gamma Knife Radiosurgery for Trigeminal Neuralgia. A Cost-Effectiveness Analysis. *World Neurosurg.* May;125:207–16. Available from:

- <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S187887501930083X>
70. Bertolini, F.M., Koczicki, V.C., Meneses, M.S. (2003). A nevralgia do trigêmeo : um enfoque odontológico. JBA, Curitiba, v.3, n.10, p.125-129, abr./jun. Available from: <https://www.dtscience.com/wp-content/uploads/2015/10/A-Nevralgia-do-Trigêmeo -um-Enfoque-Odontológico.pdf>
  71. Stiles, M.A. & Evans, J. (2007). Trigeminal Nevralgia. In: Pain Management. Elsevier; 2007. p. 502–10. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780721603346500509>
  72. Staniforth; Rachel et Hiley, K. (2015). Guideline for the treatment of neuropathic pain for adults in Primary Care. North Lincolnsh Area Prescr Comm. 1:1–10. Available from: [https://www.northernlincolnshireapc.nhs.uk/wp-content/uploads/Pathways/Neuropathic\\_Pain/Guideline\\_for\\_the\\_Treatment\\_of\\_Adult\\_Neuropathic\\_Pain.pdf](https://www.northernlincolnshireapc.nhs.uk/wp-content/uploads/Pathways/Neuropathic_Pain/Guideline_for_the_Treatment_of_Adult_Neuropathic_Pain.pdf)
  73. NINDS. (2020). Trigeminal Nevralgia Fact Sheet. Natl Inst Neurol Disord Stroke. NIH Public. Available from: <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/Patient-Caregiver-Education/Fact-Sheets/Trigeminal-Neuralgia-Fact-Sheet>
  74. Michael Rubin. (2020). Trigeminal Nevralgia (Tic Douloureux). MDCM. New York Presbyterian Hospital-Cornell Medical Center. Available from: <https://www.medicine.com/topic/trigeminal-neuralgia>
  75. Carasso, R.L., Yehuda, S. & Streifler, M. (1979). Clomipramine and amitriptyline in the treatment of severe pain. Int J Neurosci. 9(3):191–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/489262>
  76. Adisa; Akinyele; Akinyamoju; Akindayo; Bamidele; Lawal & Ahmed. (2012). Management of trigeminal nevralgia using amitriptyline and pregabalin combination therapy. African Journal Biomedical Research. 15. 201-203.
  77. Arani, R.B., Soong, S-J., Weiss, H.L., Wood, M.J., Fiddian, P.A., Gnann, J.W. et al. (2001). Phase specific analysis of herpes zoster associated pain data: a new statistical approach. Stat Med. Aug 30;20(16):2429–39. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/sim.851>
  78. Nahm, F.S., Kim, S.H., Kim, H.S., Shin, J.W., Yoo, S.H., Yoon, M.H., et al. (2013). Survey on the Treatment of Postherpetic Nevralgia in Korea; Multicenter Study of 1,414 Patients. Korean J Pain. 26(1):21. Available from: <https://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.3344/kjp.2013.26.1.21>
  79. Vrcek, I., Choudhury, E. & Durairaj, V. (2017). Herpes Zoster Ophthalmicus: A

- Review for the Internist. *Am J Med.* Jan;130(1):21–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002934316309305>
80. Gauthier, A., Breuer, J., Carrington, D., Martin, M. & Rémy, V. (2009). Epidemiology and cost of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in the United Kingdom. *Epidemiol Infect.* Jan 9;137(1):38–47. Available from: [https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0950268808000678/type/journal\\_article](https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0950268808000678/type/journal_article)
81. Watson, P.N.C., Evans, R.J., Watt, V.R. & Birkett, N. (1988). Post-herpetic neuralgia: 208 cases. *Pain.* Dec;35(3):289–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2852344>
82. Rowbotham, M.C., Baron, R., Petersen, K.L. & Fields, H.L. (2001). Spectrum of pain mechanisms contributing to postherpetic neuralgia. In: Watson CPN, Gershon AA, editors. *Herpes zoster and postherpetic neuralgia*. Amsterdam: Elsevier Press. pp.183- 95.
83. Kishore-Kumar, R., Max, M.B., Schafer, S.C., Gaughan, A.M., Smoller, B., Gracely, R.H., et al. (1990). Desipramine relieves postherpetic neuralgia. *Clin Pharmacol Ther.* Mar;47(3):305–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2178851>
84. Watson, P.N.C., Chipman, M., Reed, K., Evans, R.J. & Birkett, N. (1992). Amitriptyline versus maprotiline in postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, crossover trial. *Pain.* Jan;48(1):29–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1738571>
85. Bowsher, D. (1997). The effects of pre-emptive treatment of postherpetic neuralgia with amitriptyline: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pain Symptom Manage.* Jun;13(6):327–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9204652>
86. Graff-Radford, S.B., Shaw, L.R. & Naliboff, B.N. (2001). Amitriptyline and fluphenazine in the treatment of postherpetic neuralgia. *Clin J Pain.* Sep;16(3):188–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11014390>
87. Raja, S.N., Haythornthwaite, J.A., Pappagallo, M., Clark ,M.R., Trivison, T.G., Sabeen, S., et al. (2002). Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology.* Oct 8;59(7):1015–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12370455>

88. Rowbotham, M.C., Reisner, L.A., Davies, P.S. & Fields, H.L. (2005). Treatment response in antidepressant-naïve postherpetic neuralgia patients: double-blind, randomized trial. *J pain*. Nov;6(11):741–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16275598>
89. Chandra, K., Shafiq, N., Pandhi, P., Gupta, S. & Malhotra, S. (2006). Gabapentin versus nortriptyline in post-herpetic neuralgia patients: a randomized, double-blind clinical trial--the GONIP Trial. *Int J Clin Pharmacol Ther*. Aug;44(8):358–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16961166>
90. Achar, A., Chakraborty, P.P., Bisai, S., Biswas, A. & Guharay, T. (2012) Comparative study of clinical efficacy of amitriptyline and pregabalin in postherpetic neuralgia. *Acta Dermatovenerol Croat*. 20(2):89–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22726281>
91. Schweizer, E., Rickels, K. & Uhlenhuth, E.H. (1995). Issues in the long term treatment of anxiety disorders. In: Bloom FE, Kupfer DJ. *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York: Raven Press. p. 1349-59.
92. Oosterink, F.M.D., Jongh, A. & Hoogstraten, J. (2009). Prevalence of dental fear and phobia relative to other fear and phobia subtypes. *Eur J Oral Sci*. Apr;117(2):135–43. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0722.2008.00602.x>
93. Moore, R., Brødsgaard, I. & Birn, H. (1991). Manifestations, acquisition and diagnostic categories of dental fear in a self-referred population. *Behav Res Ther*. 29(1):51–60. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0005796709800077>
94. Lopes, P.N.R.M. (2009). *Ansiedade em Medicina Dentária: Validação de versões portuguesas do “Dental Fear Survey” e do “Modified Dental Anxiety Scale” em estudantes do Ensino Superior*. [Dissertação apresentada para obtenção do grau de Doutor]. Badajoz.
95. Alonso, J. & Lépine, J-P. (2007). Overview of key data from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMED). *J Clin Psychiatry*. 68 Suppl 2:3–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17288501>
96. Smolders, M., Laurant, M., Verhaak, P., Prins, M., van Marwijk, H., Penninx, B., Wensing, M., & Grol, R. (2009). Adherence to evidence-based guidelines for depression and anxiety disorders is associated with recording of the diagnosis. *General hospital psychiatry*, 31(5), 460–469.

- <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsy.2009.05.011>
97. Bandelow, B., Michaelis, S. & Wedekind, D. (2017). Treatment of anxiety disorders. *Dialogues Clin Neurosci.* 19(2):93–107. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28867934>
  98. Schweizer, E. (1993). The role of antidepressants in the treatment of generalized anxiety disorder (GAD). *Eur Neuropsychopharmacol.* Sep;3(3):213–4. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0924977X9390031G>
  99. Karl Rickels, Mark, H., Pollack, David, V., Sheehan & J, T.H. (2000). Efficacy of Extended-Release Venlafaxine in Nondepressed Outpatients With Generalized Anxiety Disorder. *Am J Psychiatry.* 157(6):968–74.
  100. Schmitt, R., Gazalle, F.K., Lima, M.S., Cunha, A., Souza, J. & Kapczinski, F. (2005). The efficacy of antidepressants for generalized anxiety disorder: a systematic review and meta-analysis. *Rev Bras Psiquiatr.* Mar;27(1):18–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15867979>.