

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE ODONTOLOGIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM ESTOMATOLOGIA CLÍNICA

JULIANA CASSOL SPANEMBERG

**EFEITO DA CATUAMA® NA SINTOMATOLOGIA DA  
SÍNDROME DA ARDÊNCIA BUCAL: ENSAIO CLÍNICO, RANDOMIZADO,  
DUPLO-CEGO, PLACEBO-CONTROLADO**

Profa. Dra. Fernanda Gonçalves Salum

Orientadora

PORTO ALEGRE

2011

JULIANA CASSOL SPANEMBERG

**EFEITO DA CATUAMA® NA SINTOMATOLOGIA DA  
SÍNDROME DA ARDÊNCIA BUCAL: ENSAIO CLÍNICO, RANDOMIZADO,  
DUPLO-CEGO, PLACEBO-CONTROLADO**

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Odontologia, área de concentração em Estomatologia Clínica.

Orientadora: Profa. Dra. Fernanda Gonçalves Salum

PORTO ALEGRE

2011

JULIANA CASSOL SPANEMBERG

**EFEITO DA CATUAMA® NA SINTOMATOLOGIA DA  
SÍNDROME DA ARDÊNCIA BUCAL: ENSAIO CLÍNICO, RANDOMIZADO,  
DUPLO-CEGO, PLACEBO-CONTROLADO**

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Odontologia, área de concentração em Estomatologia Clínica.

**BANCA EXAMINADORA**

Profa. Dra. Manoela Domingues Martins

Profa. Dra. Maria Martha Campos

Profa. Dra. Fernanda Gonçalves Salum (orientadora)

Profa. Dra. Ana Paula Neutzling Gomes (suplente)

**Dedico esta dissertação  
aos meus pais, Dirceu e Maria,  
que inúmeras vezes abdicaram  
dos seus sonhos em favor dos meus.  
Serei eternamente grata por tudo.**

## AGRADECIMENTOS

*Difícil encontrar palavras certas para agradecer às pessoas especiais que fazem parte da minha vida e sem as quais eu jamais teria chegado até aqui. Deixo registrado, por meio destas simbólicas páginas, meu profundo e sincero agradecimento.*

A Deus, pela oportunidade de estar aqui, vivendo e aprendendo cada dia mais, com fé e esperança. A Ele que me proporcionou diferentes caminhos, dando-me sempre a oportunidade de poder escolher, sem nunca deixar de me guiar. *Eu sei que posso contar com a Tua luz!!!*

Aos meus pais, Dirceu e Maria, pelo amor incondicional. Por acreditarem em mim e apoiarem todos os meus sonhos por mais que não os compreendam muitas vezes. Pela formação do meu caráter, pelo carinho, incentivo e dedicação em todos os dias da minha vida. *Amo vocês mais do que tudo!*

Ao meu irmão, Solano, pela amizade, cumplicidade, carinho e apoio. Pelo nosso amor 'às avessas'. Obrigada por me incentivar a seguir e por demonstrar que tens orgulho de mim. *Te amo muito e estarei sempre aqui, mano!*

A minha família 'de Porto', pelos incontáveis almoços de domingo entre tantos outros encontros. Pela companhia sempre agradável, carinho, apoio e atenção nesses últimos dois anos. *Sem vocês minha vida em Porto Alegre não teria sido a mesma!*

Aos meus primos(as) e tios(as) 'Cassol' e, em especial, a minha amada avó Maria Lourdes Rosso Cassol, *in memorian*, que mesmo distantes fisicamente se fazem presente em minha vida das mais distintas formas. Obrigada pelo apoio e força constantes, por reconhecerem o meu esforço. *É impossível esquecer o carinho de vocês!!*

Aos meus queridos amigos - *os de longe, os de perto, os de sempre!!!* Não tenho como citar neste curto espaço todos aqueles que significam muito para mim, mas cada um sabe a importância que tem em minha vida. Obrigada pelo carinho, por continuamente estarem me motivando a seguir, a lutar, a conquistar cada um dos meus tantos sonhos. Agradeço por entenderem essa minha vida corrida e a ausência em inúmeros momentos... *Sem vocês eu não conseguiria sorrir!!*

Aos meus amigos e colegas da 'Estomato', pela agradável convivência nas aulas e ambulatórios, pelas risadas, desabafos, amizade e vários momentos deliciosos que compartilhamos. *Foi muito bom tê-los por perto... Contem sempre comigo!!*

A minha querida orientadora, Profa. Dra. Fernanda Gonçalves Salum, por seu exemplo de dedicação e por possibilitar a execução deste trabalho, sempre com muita calma e presteza. Obrigada pelo incentivo, pela confiança depositada em mim, por se mostrar disponível quando necessitei conversar contigo e pelos bons momentos e valiosos ensinamentos durante todo o período em que trabalhamos juntas. *Aprendi extremamente contigo!!!*

À Profa. Dra. Maria Martha Campos, pela atenção e disponibilidade. Por dividir sua experiência comigo e, especialmente, por ter sugerido o uso clínico da Catuama® em minha dissertação. *Sou imensamente grata!!*

As minhas estimadas professoras da Estomatologia Clínica, Profa. Dra. Karen Cherubini, Profa. Dra. Liliane Soares Yurgel, Profa. Dra. Maria Antonia Zancanaro de Figueiredo e Professora Dra. Fernanda Gonçalves Salum, por seus ensinamentos profissionais e pessoais, pelo exemplo de dedicação e amor à Estomatologia. Obrigada pela grata acolhida no Serviço e por sempre estarem dispostas a me ajudar e orientar em diversos momentos. *Vocês são exemplos a serem seguidos!!*

Ao Centro de Diagnóstico de Doenças da Boca da Faculdade de Odontologia – UFPel, obrigada por sempre me acolher de braços abertos e por permitir a seleção de pacientes para a conclusão da minha pesquisa. *Meu sincero agradecimento.*

As minhas queridas professoras da Disciplina de Patologia Oral da Universidade Federal de Pelotas, Profa. Dra. Ana Paula Neutzling Gomes, Profa. Dra. Lenita Maria Áver de Araújo, Profa. Dra. Adriana Etges, Profa. Dra. Sandra Beatriz Chaves Tarquínio, por terem acreditado em meu potencial e na minha pessoa desde os primeiros passos na iniciação científica, permitindo e incentivando o meu crescimento acadêmico. Pelo exemplo de dedicação, amor e ética no exercício da Odontologia, transformando a Estomatologia numa verdadeira paixão para mim. Obrigada por tudo. *Vocês jamais serão esquecidas!!*

Aos pacientes portadores da Síndrome da Ardência Bucal, pela sua entrega e confiança. Obrigada por acreditarem em mim e no meu trabalho, apesar das minhas limitações. Espero tê-los ajudado dedicando um pedacinho da minha vida a vocês. *Esse trabalho também tem um pouquinho de cada um de vocês!!*

Aos demais professores do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da PUCRS, por seus ensinamentos e troca de experiências.

À Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, na pessoa do Prof. Dr. José Antônio Poli de Figueiredo, atual coordenador do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da PUCRS, pela oportunidade de realizar este curso.

À secretária do Serviço de Estomatologia do Hospital São Lucas da PUCRS, Denise Bernardes, com certeza você fez os meus dias na 'Estomato' muito mais alegres. Obrigada pela ajuda com tudo que envolveu a minha dissertação. *Sou grata pelo carinho sempre dedicado a mim!!*

Aos funcionários da Secretaria de Pós-Graduação: Ana, Davenir, Marcos e Paulo. Obrigada pela atenção e dedicação, por sempre estarem dispostos a nos ajudar.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela possibilidade de concluir o mestrado como bolsista.



A todos aqueles que contribuíram no desenvolvimento desse trabalho, os quais, direta ou indiretamente, participaram da minha formação como profissional e ser humano.

Aos que acreditaram na minha capacidade, torceram pela minha vitória e me ajudaram de alguma maneira a conquistar mais esse sonho. A vocês, *fica a minha eterna gratidão!!*

Em relação a todos os atos de iniciativa e criação, existe uma verdade fundamental cujo desconhecimento mata inúmeras ideias e planos esplêndidos: a de que no momento em que nos comprometemos definitivamente, a providência move-se também.

Toda uma corrente de acontecimentos brota da decisão, fazendo surgir a nosso favor toda sorte de incidentes, encontros e assistência material que nenhum homem sonharia que viesse em sua direção.

**O que quer que você possa fazer ou sonhe que possa, faça.**

**Coragem contém genialidade, poder e magia.**

**Comece agora.**

Johann Wolfgang Von Goethe

## RESUMO

A síndrome da ardência bucal (SAB) é uma doença de etiopatogenia desconhecida, caracterizada pela sensação de queimação e ardência na mucosa bucal, que se apresenta clinicamente normal. Fármacos antidepressivos, benzodiazepínicos e antipsicóticos são as opções terapêuticas mais utilizadas no tratamento da SAB. Estudos têm demonstrado que o fitoterápico Catuama<sup>®</sup>, composto por quatro extratos de plantas medicinais (*Paullinia cupana*, *Trichilia catigua*, *Zingiber officinalis* e *Ptychopetalum olacoides*), possui ação vasorelaxante, antinociceptiva e antidepressiva. Este estudo clínico, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado objetivou avaliar clinicamente, por meio de escala visual numérica (EVN) e escala de faces (EF), o efeito do uso sistêmico da Catuama<sup>®</sup> na sintomatologia da SAB. A amostra foi constituída por 72 pacientes com a doença, que foram distribuídos aleatoriamente em grupos experimental (n=38) e controle (n=34). Foram incluídos pacientes com idade mínima de 40 anos que relatasse sintomas de ardência, queimação ou dor na mucosa bucal, com no mínimo seis meses de duração e sem lesões bucais ao exame físico. Excluíram-se indivíduos que estivessem utilizando fármacos antidepressivos, ansiolíticos ou anticonvulsivantes, pacientes com hipossalivação, alterações no hemograma, nas concentrações séricas de glicose, ferro, ácido fólico e vitamina B<sub>12</sub>. Os pacientes foram orientados a ingerir duas cápsulas ao dia, antes do almoço e do jantar, durante oito semanas e foram reavaliados após 4, 8 e 12 semanas do início do experimento. Sessenta indivíduos concluíram o estudo. Embora ambos os grupos tenham demonstrado redução da sintomatologia, a melhora obtida pelo grupo experimental foi significativamente superior à do grupo-controle após 4 (EF, p=0.010) e 8 (EVN, p=0.003; EF, p<0.001) semanas de uso da Catuama<sup>®</sup>. Após 12 semanas de acompanhamento, isto é, 30 dias após o término do tratamento, os pacientes com a síndrome apresentaram redução de 51,3% na sintomatologia, enquanto no grupo-controle este valor foi de 18,8% (EVN, p=0.001). Baseados nos achados do presente estudo, conclui-se que a administração sistêmica da Catuama<sup>®</sup> reduz os sintomas da SAB e pode ser uma alternativa terapêutica, com menos efeitos adversos quando comparada às drogas comumente utilizadas no tratamento dessa doença.

**Palavras-chave:** Síndrome da Ardência Bucal. Fitoterapia. Terapêutica

## ABSTRACT

Burning mouth syndrome (BMS) is a disease of unknown etiopathogenesis, characterized by a burning sensation on the oral mucosa, which appears clinically normal. Antidepressants, benzodiazepines and antipsychotics are the options most taken in the treatment of BMS. Studies have demonstrated that the herbal product Catuama<sup>®</sup>, composed of four extracts of medicinal plants (*Paullinia cupana*, *Trichilia catigua*, *Zingiber officinalis* and *Ptychopetalum olacoides*), has vasorelaxant, antinociceptive and antidepressant actions. This randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study aimed at evaluating the effect of the systemic use of Catuama<sup>®</sup> on the symptoms of BMS through faces scale (FS) and visual numeric scale (VNS). Seventy-two patients with a diagnosis of BMS were randomly distributed into test (n=38) and control (n=34) groups. The study included patients with a minimal age of 40 years old who reported symptoms of burning or pain in the oral mucosa, with at least six months, and who presented with a clinically normal mucosa. Individuals who were taking antidepressants, anxiolytics or anticonvulsants drugs; patients who showed hyposalivation, alterations in hemogram, serum levels of glucose, iron, folic acid and vitamin B<sub>12</sub> were excluded. Patients were instructed to take two capsules each day for eight weeks and they were reassessed after 4, 8 and 12 weeks. Sixty subjects completed the study. Although both groups demonstrated a reduction in symptoms, the improvement seen in the test group was significantly higher than in the control group after 4 (FS, p=0.010) and 8 (VNS, p=0.03; FS, p=0<0.001) weeks of treatment. Four weeks after the end of treatment, the patients maintained a mean percentage of symptom reduction at 51.3%, while in the control group the reduction in symptoms was 18.8% (VNS, p=0.001). Based on the protocol employed, the systemic administration of Catuama<sup>®</sup> reduces the symptoms of the disease and can be a novel therapeutic strategy, with less side effects, when compared to drugs commonly utilized in the treatment of BMS.

**Keywords:** Burning mouth syndrome. Phytotherapy. Therapeutics.

## LISTA DE TABELAS

### Artigo de revisão

Table 1. Summary of controlled-placebo studies of BMS treatment.....	33
--	----

### Artigo de pesquisa

Table 1. Demographic distribution of the patients within the groups studied.....	50
--	----

Table 2. Scores of the visual numeric scale (VNS) of the test and control groups obtained at baseline, 4, 8 and 12 weeks.....	50
---	----

Table 3. Faces scale (FS) scores of the test and control groups obtained at baseline, 4, 8 and 12 weeks.....	51
--	----

## LISTA DE FIGURAS

### Artigo de pesquisa

Figure 1. Flow diagram of phases of the trial.....49

Figure 2. Scores of measurement of the symptoms assessed by VNS..... 51

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>ALA</b>	Alpha-lipoic Acid
<b>BMS</b>	Burning Mouth Syndrome
<b>CEP</b>	Comitê de Ética em Pesquisa
<b>COX-2</b>	Ciclooxigenase-2
<b>EF</b>	Escala de Faces
<b>EVN</b>	Escala Visual Numérica
<b>FS</b>	Faces Scale
<b>SAB</b>	Síndrome da Ardência Bucal
<b>VNS</b>	Visual Numeric Scale



## SUMÁRIO

<b>1 Introdução.....</b>	<b>19</b>
<b>2 Proposição.....</b>	<b>23</b>
<b>3 Artigo de revisão.....</b>	<b>25</b>
Abstract.....	27
Introduction.....	28
Etiology.....	29
Therapeutic Approaches.....	31
Discussion.....	33
References.....	35
<b>4 Artigo de pesquisa.....</b>	<b>43</b>
Abstract.....	45
Introduction.....	46
Methods.....	47
Patients and treatment.....	47
Measurement of symptoms.....	48
Statistical analysis.....	49
Results.....	49
Discussion.....	52
References.....	54
<b>5 Discussão geral.....</b>	<b>62</b>
<b>6 Conclusão.....</b>	<b>67</b>
<b>Referências.....</b>	<b>69</b>
<b>Apêndices.....</b>	<b>78</b>
Apêndice A.....	79
Apêndice B.....	81
Apêndice C.....	82
Apêndice D.....	83
<b>Anexos.....</b>	<b>86</b>
Anexo A.....	87
Anexo B.....	88

Anexo C.....	89
Anexo D.....	90

## ***Introdução***

## 1 INTRODUÇÃO

A síndrome da ardência bucal (SAB) é uma doença complexa caracterizada pela sensação de queimação, ardência, dor ou prurido na mucosa bucal que se apresenta normal ao exame físico. Sua prevalência na população mundial é de 0,7% a 4,6%. Esta variabilidade deve-se à ausência de critérios diagnósticos definidos e ao fato de poucos estudos compararem amostras de pacientes que representem toda a população.<sup>1</sup> A doença possui predileção por pacientes do sexo feminino, de meia-idade e idade avançada.<sup>2</sup> A sintomatologia manifesta-se espontaneamente e acomete com maior frequência os dois terços anteriores da língua, o palato duro e a mucosa labial. A intensidade dos sintomas é variável, enquanto alguns pacientes queixam-se de ardor leve, outros referem dor insuportável.<sup>3-4</sup>

Embora muitos estudos investiguem diferentes aspectos da SAB, sua etiopatogenia permanece desconhecida. Uma origem multifatorial, com envolvimento de fatores locais, sistêmicos, neuropáticos e psicológicos, é discutida na literatura.<sup>5-12</sup> Indivíduos com SAB exibem perfil psicológico semelhante, com elevados índices de estresse, ansiedade e depressão.<sup>6,8,13-15</sup> Levando-se em consideração as alterações psicológicas comumente associadas e o curso crônico da doença, diversos tratamentos são descritos na tentativa de atenuar os sintomas de ardência e queimação bucal. Os fármacos antidepressivos tricíclicos constituem uma das opções mais empregadas no tratamento da SAB, embora possam promover efeitos adversos tais como hipossalivação e xerostomia. Essas drogas são amplamente utilizadas no tratamento da dor crônica e neuropática por bloquearem a recaptção de serotonina ou noradrenalina, podendo interagir com receptores opióides endógenos e inibir vias descendentes da dor.<sup>16-20</sup>

O interesse pelo uso de produtos naturais tem aumentado consideravelmente nos últimos anos. O alto custo dos fármacos sintéticos e a crença de que os fitoterápicos apresentam menor número de efeitos colaterais, o que nem sempre é confirmado pelas pesquisas, são fatores que explicam o incremento dessa demanda.<sup>21-23</sup> O Brasil possui um enorme potencial para o desenvolvimento de fitoterápicos, uma vez que apresenta a maior diversidade

vegetal do mundo, conhecimento tradicional e tecnologia para validar cientificamente estes conhecimentos.<sup>24</sup> A Catuama<sup>®</sup>, fitoterápico fabricado pelo Laboratório Catarinense há mais de 20 anos, é conhecida por suas propriedades revigorantes, sendo utilizada para o tratamento de distúrbios associados ao estresse.<sup>25-27</sup> Esse fármaco é composto por quatro extratos de plantas: *Paullinia cupana* (guaraná – 125,0mg), *Trichilia catigua* (catuaba – 87,5mg), *Ptychopetalum olacoides* (muirapuama – 87,5mg) e *Zingiber officinalis* (gengibre – 10,0mg) (APÊNDICE A).

Há diversos estudos avaliando o efeito isolado das plantas que compõem a Catuama<sup>®</sup>, mas poucos são os que investigaram a aplicação combinada dos seus componentes. Trabalhos recentes demonstraram que esse fitoterápico exibe ação antidepressiva, antinociceptiva e vasorelaxante.<sup>25,27-29</sup> Pontieri et al. (2007)<sup>26</sup> observaram efeitos contra arritmia cardíaca em coelhos, todavia o mecanismo de ação da Catuama<sup>®</sup> na repolarização ventricular ainda necessita ser elucidado. Segundo os autores, esse efeito está associado aos princípios ativos encontrados na *T. catigua* e na *P. cupana*, que são potencializados quando os quatro componentes estão associados. Antunes et al. (2001)<sup>25</sup> demonstraram que a Catuama<sup>®</sup> é capaz de induzir, *in vitro*, o relaxamento do corpo cavernoso peniano de coelhos, efeito que foi relacionado à presença de *P. cupana* e *T. catigua* na solução. A ação vasorelaxante da Catuama<sup>®</sup> é em grande parte dependente da liberação de óxido nítrico a partir do endotélio.<sup>30</sup>

Provas farmacológicas e neuroquímicas da ação antidepressiva da Catuama<sup>®</sup> foram fornecidas por Campos et al. (2004).<sup>27</sup> A utilização oral aguda e crônica deste fitoterápico resultou em redução significativa do tempo de imobilidade em dois modelos de depressão em camundongos. O efeito antidepressivo, comparável ao das drogas tricíclicas, deveu-se à atuação na recaptação de serotonina e, especialmente, dopamina. Segundo os autores, a Catuama<sup>®</sup> pode ser útil no manejo clínico do transtorno depressivo leve e moderado, sendo utilizada isoladamente ou em associação com outras drogas.

Quintão et al. (2008)<sup>29</sup> demonstraram que a Catuama<sup>®</sup> reduz a nocicepção inflamatória em camundongos, podendo ser uma nova estratégia para o tratamento da dor inflamatória crônica, como a observada em pacientes com

artrite reumatóide. Esse mecanismo está em parte relacionado à interação com os sistemas dopaminérgico, opióide e da via de óxido nítrico.<sup>28</sup>

Baseando-se na ação analgésica e antidepressiva desse fitoterápico, objetivou-se investigar clinicamente, por meio de um ensaio randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, o efeito sistêmico da Catuama<sup>®</sup> no alívio da sintomatologia de pacientes com SAB.

***Proposição***

## **2 PROPOSIÇÃO**

O presente estudo teve como objetivo avaliar clinicamente o efeito do uso sistêmico do fitoterápico Catuama<sup>®</sup> na sintomatologia de pacientes com a síndrome da ardência bucal.



***Artigo de Revisão***

### **3 ARTIGO DE REVISÃO**

Artigo aceito para publicação (Anexo A)

Revista Gerodontology

Qualis B2 na Área de Odontologia (CAPES, 2010)

Fator de impacto: 1,014

**ETIOLOGY AND THERAPEUTIC OF  
BURNING MOUTH SYNDROME - AN UPDATE**

**Authors:**

Juliana Cassol Spanemberg

Karen Cherubini

Maria Antonia Zancanaro de Figueiredo

Liliane Soares Yurgel

Fernanda Gonçalves Salum

**Affiliation:**

Oral Medicine Division, São Lucas Hospital – Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, Brazil.

## ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study is to provide a review on the etiology and therapeutic options for the management of patients with the burning mouth syndrome (BMS). **Background:** BMS is a chronic disorder that frequently affects women and is characterized by burning symptoms on oral mucosa without clinical signs. This syndrome has complex and multifactorial character, but its etiology remains unknown what makes difficult the treatment and management of such patients. Despite of not being accompanied of evident organic alterations and not representing risks to the health, the BMS can significantly reduce the life quality of patients. **Methods:** The article reviews the literature regarding etiologic factors, clinical implications and treatment of BMS. **Conclusion:** The involvement of neurologic, emotional and hormone alterations is proposed in BMS etiology; however, its mechanisms are complex and not completely understood. Tricyclic antidepressants, benzodiazepines and antipsychotic drugs are the most accepted options in the BMS treatment and show variable results. The correct diagnosis of BMS and the exclusion of possible local or systemic factors that can be associated to burn symptoms are fundamental. It is also important to evaluate the life quality of these patients trying to recognize the impact of this condition in their lives.

## KEY WORDS

Burning mouth syndrome. Psychological profile. Etiology. Treatment.

## Introduction

Burning Mouth Syndrome (BMS) is a complex chronic disorder characterized by symptoms of burning, pain or itching on oral mucosa without changes on physical examination, laboratorial analysis or salivary flow rate.<sup>1-5</sup> This syndrome shows higher prevalence on middle-aged and elderly women,<sup>6-8</sup> the most frequently affected sites are tongue, hard palate and lower lips.<sup>9,10</sup>

The episodes of burn are spontaneous and the symptoms range in severity, while some patients complain of moderate burn, others show unbearable pain.<sup>3,9</sup> Moreover, symptoms of dysgeusia and xerostomia are common and associated with the same sensory abnormalities which promote burning mouth.<sup>11-13</sup>

Many studies fail to properly distinguish between burn complains and the true syndrome. Several criteria should be observed, as burning mouth symptoms are common and can be promoted by local or systemic factors, which not characterize the true BMS. These clinical or laboratorial conditions associated to burning mouth include candidiasis, geographic tongue, hyposalivation, esophagic reflux, parafunctional habits, diabetes, nutritional deficiencies (iron, folate, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>) and adverse effects of certain drugs. In such cases, if the cause is removed, there is relief of symptoms.<sup>14,15</sup>

Despite of not being accompanied by evident organic alterations and not representing risks to the health, this syndrome can significantly reduce life quality of the patients.<sup>16</sup> Individuals with BMS frequently have the history of many medical and dental consultations seeking the cure that still does not exist. In this study, the literature was reviewed, analyzing aspects related to etiology and therapeutic options to the managing of BMS patients.

## Etiology

Many studies have investigated the relation between burn symptoms and oral lesions, candidiasis, geografic tongue, hyposalivation or systemic diseases such as diabetes and nutritional deficiencies<sup>6,17-19</sup> However, these studies will not be discussed since the evidence of those alterations does not characterize the true syndrome. Among the possible causes of BMS, stands out hormonal,<sup>20</sup> neuropathic<sup>21,22</sup> and psychological factors as stress, anxiety and depression.<sup>2,10,23,24</sup>

Evidences suggest that disorders of hormone balance have relation to BMS in women since the disease is more frequent during and after menopause.<sup>25,26</sup> According to Wardrop et al.<sup>27</sup>, BMS, depression and anxiety can be the product of a common factor, an endocrinological disorder would be the cause of those alterations in women after menopause. Symptoms of BMS were found in 46% of women at menopause and approximately 60% showed relief after hormone replacement. Forabosco et al.<sup>20</sup> attribute the relief of oral discomfort after the hormone therapy to the presence of estrogen receptors on oral mucosa. On the other hand, Tarkkila et al.<sup>28</sup> evaluated the relation between oral discomfort and menopause in 3173 patients, verifying that 8% of these women showed oral burn. The hormone replacement therapy did not prevent the occurrence of symptoms.

Peripheral and central nervous system dysfunction have been proposed in the pathophysiology of BMS.<sup>21,22,29-31</sup> Lauria et al.<sup>21</sup> described a trigeminal small-fibers sensory neuropathy in patients with BMS. Superficial biopsies of the lateral aspect of the anterior tongue were obtained, the density of epithelial nervous fibers was quantified and the BMS patients showed significantly lower density of

epithelial nerve fibers than controls. Moreover, the epithelial and sub-papillary nerve fibers exhibited diffuse morphological changes reflecting axonal degeneration.

Albuquerque et al.<sup>22</sup> investigated, by functional magnetic resonance imaging, the brain activation in patients with BMS following thermal stimulation of the trigeminal nerve. BMS patients had less volumetric activation throughout the entire brain compared to control group, suggesting that brain hypoactivity can be an important feature in the pathophysiology of this syndrome.

According to Guimarães et al.<sup>32</sup> genetic polymorphisms associated to an increase of interleukin-1 $\beta$ , a pro inflammatory cytokine that has been associated to the pain modulation, can be implicated in the etiology of BMS. Guarneri et al.<sup>33</sup> suggested that changes in the pain perception, neural transmission dysfunction, increase of excitability or negative involvement of trigeminal vascular system can be mechanisms associated to the syndrome.

Several studies have demonstrated that psychological profile of patients with BMS follows the same pattern, most of them showing personality and mood changes.<sup>2,10,23,34</sup> Patients with BMS show many adverse events during their lives compared to control subjects.<sup>10</sup> Pokupec-Gruden et al.<sup>23</sup> verified in a case-control study that anxiety and depression were most common in patients with BMS. Femiano et al.<sup>2</sup> demonstrated that subjects with BMS exhibit decreased self esteem, absence of solid and satisfactory personality and that this syndrome is preceded by significant losses and changes in their lives. To Palacios-Sánchez et al.,<sup>35</sup> there is a clear association between the affective life changes and the establishment of the syndrome. Patients with BMS showed higher scores of anxiety and salivary cortisol levels than control patients.<sup>34</sup>

## Therapeutic Approaches

Treatment of BMS is usually directed to symptoms management, but local factors that could worsen the oral burning should be eliminated such as alcohol, spicy foods and acid drinks which act as irritants on oral mucosa. It's necessary to investigate whether patients symptoms are being caused by parafunctional habits, galvanic current, mechanical irritation or denture allergy.<sup>6,17</sup> Treatment or elimination of these factors has been shown to result in clinical improvement.<sup>20</sup> If patients remain with burn symptoms after the establishment of dental approaches, drug therapy may be instituted.<sup>18</sup>

Some studies relate the use of topic capsaicine (*Capsicum frutescens L*) to control neuropathic pain, because this drug acts on sensorial afferent neuron and can be used as analgesic.<sup>25,36-38</sup> However, the capsaicine had its use reduced because promotes increase of burning sensation in the beginning of the treatment.<sup>25,36</sup> There are not placebo-controlled studies that had used this drug in the BMS treatment. Anesthetics as lidocaine 2% has been used topically as a palliative method to reduce the pain symptoms of the patients with the syndrome.<sup>25</sup>

Tricyclic antidepressants, benzodiazepines and antipsychotic drugs have been investigated and are the most accepted options in the BMS treatment, even when producing hyposalivation and xerostomia.<sup>26,39</sup>

The benzodiazepine clonazepam have promoted relief of burning symptoms when used topically.<sup>40</sup> Paroxetine, a tricyclic antidepressant was used for 12 weeks in patients with BMS in a not controlled study<sup>41</sup>. Approximately 80% of patients reported reduction of symptoms, with little adverse effects, suggesting that paroxetine can be a therapeutic option to the syndrome. Ueda et al.<sup>42</sup> used



the antipsychotic olanzapine and obtained reduction of symptoms in two patients with the syndrome. The olanzapine is a potent antagonist of dopamine, norepinephrine and serotonin neuron receptors. However, controlled studies are necessary to confirm the effectiveness of this drug and to elucidate its mechanisms of action.

Trazodone, a drug used to treat depression, psychiatric and sleep disturbances did not show satisfactory results in oral burning symptoms relief.<sup>43</sup> This drug is considered an atipic antidepressive because it promotes the pre-synaptic inhibition of serotonin recaptation, blockage of 5-HT<sub>2A</sub> and 5HT<sub>2C</sub> serotonergic receptors on neuron post-synapse.<sup>44</sup>

The alpha-lipoic acid (ALA) can be employed in patients with BMS by acting as neuroprotective and helping on neural damage.<sup>2</sup> Both, patients treated with psychotherapy and the ones who received 200 mg of ALA three times a day, during two months, obtained significant improvement of BMS symptoms. The most expressive results were obtained in the group treated with ALA and psychotherapy simultaneously. According to the researchers, there is a need to associate the psychotherapy to the drugs, since psychogenic alterations are strongly related to BMS. Bergdahl et al.<sup>45</sup> employed the cognitive behavior therapy for BMS once a week during 12 to 15 weeks. It was observed a decrease in pain intensity immediately after the therapy and in a follow-up of six months.

There are a few controlled-placebo studies in the BMS treatment. These studies are summarized in the table 1.

Table 1. Summary of controlled-placebo studies of BMS treatment.

Drug	Sample	Dosage/Time of administration	Results	Authors
Topic Clonazepam	41	<b>G1:</b> tablet 1mg/ 3 x day 2 weeks <b>G2:</b> control	Higher effect than placebo	Gremeau-Richard et al. (2004) <sup>40</sup>
	42	<b>G1:</b> 600mg/ 3 x day 20 days, 200mg/ 3 x day on the following 10 days <b>G2:</b> control	Higher effect than placebo	Femiano et al. (2000) <sup>29</sup>
	60	<b>G1:</b> 200mg/ 3 x day 8 weeks <b>G2:</b> control	Higher effect than placebo	Femiano and Scully (2002) <sup>30</sup>
Alpha-lipoic Acid (ALA)	192	<b>G1:</b> psychotherapy 1h/2 x week <b>G2:</b> 600mg/day <b>G3:</b> psychotherapy + 600mg/day 8 weeks <b>G4:</b> control	Higher effect than placebo, G3 being the most significant.	Femiano, Gombos and Scully. (2004) <sup>2</sup>
	31	<b>G1:</b> 200mg/ 3 x day 4 weeks <b>G2:</b> control	No difference between groups	Cavalcanti and Silveira (2009) <sup>15</sup>
	52	<b>G1:</b> 400mg/ 2 x day plus vitamins C, PP, E, B <sub>6</sub> , B <sub>2</sub> , B <sub>1</sub> , B <sub>12</sub> , folate <b>G2:</b> 400mg/ 2 x day 8 weeks <b>G3:</b> control	No difference among groups	Carbone et al. (2008) <sup>46</sup>
	39	<b>G1:</b> 800mg/ 1 x day 8 weeks <b>G2:</b> control	No difference between groups	López-Jornet et al. (2009) <sup>47</sup>
Benzydamine Hydrochloride 0,15%	30	<b>G1:</b> 15ml – mouthrinse 3 x day 4 weeks <b>G2:</b> control	No difference between groups	Sardella et al. (1999) <sup>48</sup>
Trazodone	28	<b>G1:</b> 200 mg/day 8 weeks <b>G2:</b> control	No difference between groups	Tammiala-Salonen and Forssell (1999) <sup>43</sup>

## Discussion

Before a specific treatment, the patient with BMS seeks the diagnostic. It is fundamental that the professional explain the nature of BMS and its implications to the patient. The affected subjects have to admit the presence of this disorder and learn to live with it, being aware that the solution may not be found in a short time.

Despite of being a frequent disorder, the cause of BMS remains unknown and a multifactorial etiology, with involvement of neurologic, emotional and hormonal alterations is proposed.<sup>10,22</sup> Because its chronic nature, varied treatments are described in the literature in order to reduce burning symptoms. However, there are a few controlled-placebo studies that show significant results in the patients with the syndrome. The topic use of clonazepam is a therapeutic option to the patients with BMS. This drug is a benzodiazepine that acts as an agonist of GABA receptors, having as main property the light inhibition of nervous central system functions allowing an anticonvulsivant action, light sedation, muscular relax and tranquilizer effect. Gremeau-Richard et al.<sup>40</sup> suggest that the topic clonazepam action is related to peripheric nervous system dysfunctions in patients with the syndrome and the presence of GABA receptors in peripheral tissues. When used topically, this drug does not show the adverse effects of its systemic use.

The ALA has been investigated in the BMS treatment because of the neuroprotection properties, however, the studies with this drug showed controversial results. Femiano et al.<sup>29</sup>, Femiano and Scully<sup>30</sup>, Gombos and Scully<sup>2</sup> observed improvement of the burning symptoms in 76% and 97% of cases, while Carbone et al.<sup>46</sup>, López-Jornet et al.<sup>47</sup> and Cavalcanti and Silveira<sup>15</sup>, did not find significant improvement using ALA in patients with BMS. The conflicting results could be explained by the different scales used to measure the intensity of symptoms.

In the literature, it is described relief of the BMS symptoms when using antidepressant systemic drugs as paroxetine and olanzapine.<sup>41,42</sup> However,

controlled-placebo studies are necessary to prove the efficacy of these drugs in BMS treatment.

The psychological profile of BMS individuals is characteristic of people with high levels of stress, anxiety and depression,<sup>2,10,23,34,45</sup> for this reason many studies suggest the psychotherapy in this syndrome management.<sup>2,10,45</sup> The patients with BMS report consultations with several professionals, resulting on anxiety and depressive increase about their physical health. Albuquerque et al.<sup>22</sup> demonstrated that the thalamus in patients with BMS is hypoactive, which could be related to psychological anguish lived by these individuals or to the chronic pain already demonstrated in previous studies.

The managing of patients with BMS is difficult and many times can be frustrating. The correct diagnosis of BMS and the exclusion of possible local or systemic factors that can be associated to burn symptoms are fundamental. The complex and not completely understood mechanisms of BMS need to be investigated to make possible the establishment of an effective treatment to this disorder. It is also important to evaluate the life quality of these patients trying to recognize the impact of this condition in their lives, since these individuals can show the symptoms for years.

## References

1. **Danhauer SC, Miller CS, Rhodus NL, et al.** Impact of criteria-based diagnosis of burning mouth syndrome on treatment outcome. *J Orofac Pain* 2002;**16**(4):305-11.

2. **Femiano F, Gombos F, Scully C.** Burning Mouth Syndrome: open trial of psychotherapy alone, medication with alpha-lipoic acid (thioctic acid), and combination therapy. *Med Oral* 2004;**9**(1):8-13.
3. **Cherubini K, Maidana JD, Weigert KL, et al.** Síndrome da ardência bucal: revisão de cem casos. *Rev. Odonto Ciênc* 2005;**20**(48):109-13.
4. **Brailo V, Vuéiaeeviae-Boras V, Alajbeg IZ, et al.** Oral burning symptoms and burning mouth syndrome-significance of different variables in 150 patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006;**11**:E252-5.
5. **Salort-Llorca C, Mínguez-Serra MP, Silvestre FJ.** Drug-induced burning mouth syndrome: a new etiological diagnosis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008; **13**(3):E167-70.
6. **Dutrée-Meulenberg RO, Kozel MM, Van Joost T.** Burning mouth syndrome: a possible etiologic role for local contact hypersensitivity. *J Am Acad Dermatol* 1992;**26**(6):935-40.
7. **Tourne LP, Fricton JR.** Burning mouth syndrome. Critical review and proposed clinical management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992;**74**(2):158-67.
8. **Bergdahl M, Bergdahl J.** Burning mouth syndrome: prevalence and associated factors. *J Oral Pathol Med* 1999;**28**(8):350-4.
9. **Evans RW, Drage LA.** Burning mouth syndrome. *Headache* 2005;**45**(8):1079-81.
10. **Gao J, Chen L, Zhou J, et al.** A case-control study on etiological factors involved in patients with burning mouth syndrome. *J Oral Pathol Med* 2009;**38**(1):24-8.

11. **Bergdahl M, Bergdahl J.** Low unstimulated salivary flow and subjective oral dryness: association with medication, anxiety, depression, and stress. *J Dent Res* 2000;**79**(9):1652-8.
12. **Soares MS, Chimenos-Küstner E, Subirá-Pifarrè C, et al.** Association of burning mouth syndrome with xerostomia and medicines. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005;**10**(4):301-8.
13. **Ito M, Kurita K, Ito T, et al.** Pain threshold and pain recovery after experimental stimulation in patients with burning mouth syndrome. *Psychiatry and Clin Neurosci* 2002;**56**(2):161–8.
14. **Suh KI, Lee JY, Chung JW, et al.** Relationship between salivary flow rate and clinical symptoms and behaviours in patients with dry mouth. *J Oral Rehabil* 2007;**34**(10):739–44.
15. **Cavalcanti DR, Silveira FRX.** Alpha lipoic acid in burning mouth syndrome – a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Oral Pathol Med* 2009;**38**:254–61.
16. **López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Lucero-Berdugo M.** Quality of life in patients with burning mouth syndrome. *J Oral Pathol Med* 2008;**37**(7): 389-94.
17. **Ship JA, Grushka M, Lipton JA, et al.** Burning mouth syndrome: an update. *J Am Dent Assoc* 1995;**126**(7):842-53.
18. **Scala A, Checchi L, Montevicchi M, et al.** Update on burning mouth syndrome: overview and patient management. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003;**14**(4):275-91.

19. **Dias Fernandes CS, Salum FG, Bandeira D, et al.** Salivary dehydroepiandrosterone (DHEA) levels in patients with the complaint of burning mouth: a case-control study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009;**108**(4):537-43.
20. **Forabosco A, Criscuolo M, Coukos G, et al.** Efficacy of hormone replacement therapy in postmenopausal women with oral discomfort. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992;**73**(5):570-74.
21. **Lauria G, Majorana A, Borgna M, et al.** Trigeminal small-fiber sensory neuropathy causes burning mouth syndrome. *Pain* 2005;**115**(3):327-32.
22. **Albuquerque RJC, Leeuw R, Carlson CR, et al.** Cerebral activation during thermal stimulation of patients who have burning mouth disorder: An fMRI study. *Pain* 2006;**122**(3):223-34.
23. **Pokupec-Gruden JS, Cekic-Arambasin A, Gruden V.** Psychogenic factors in the aetiology of stomatopyrosis. *Coll Antropol* 2000;**24**(1):119-26.
24. **Abetz LM, Savage NW.** Burning mouth syndrome and psychological disorders. *Aust Dent J* 2009;**54**(2):84-93.
25. **Grushka M, Epstein JB, Gorsky M.** Burning mouth syndrome. *Am Fam Physician* 2002;**65**(4):615-20.
26. **Meurman JH, Tarkkila L, Tiitinen A.** The menopause and oral health. *Maturitas* 2009;**63**(1):56–62.
27. **Wardrop RW, Hailes J, Burger H, et al.** Oral discomfort at menopause. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989;**67**(5):535-40.
28. **Tarkkila L, Linna M, Tiitinen A, et al.** Oral symptoms at menopause-the role of hormone replacement therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001;**92**(3):276-80.

29. **Femiano F, Gombos F, Scully C, et al.** Burning mouth syndrome (BMS): controlled open trial of the efficacy of alpha-lipoic acid (thioctic acid) on symptomatology. *Oral Dis* 2000;**6**(5):274-7.
30. **Femiano F, Scully C.** Burning mouth syndrome (BMS): double blind controlled study of alpha-lipoic acid (thioctic acid) therapy. *J Oral Pathol Med* 2002;**31**(5):267-9.
31. **Yilmaz Z, Renton T, Yiangou Y, et al.** Burning mouth syndrome as a trigeminal small fibre neuropathy: Increased heat and capsaicin receptor TRPV1 in nerve fibres correlates with pain score. *J Clin Neurosci* 2007;**14**(9):864-71.
32. **Guimarães ALS, Sá AR, Victoria JMN, et al.** Interleukin-1 $\beta$  and serotonin transporter gene polymorphisms in burning mouth syndrome patients. *Pain* 2006;**7**(9):654-8.
33. **Guarneri F, Guarneri C, Marini H.** Contribution of neuroinflammation in burning mouth syndrome: indications from benzodiazepine use. *Dermatol Ther* 2008;**21**(2):21-4.
34. **Amenábar JM, Pawlowski J, Hilgert J, et al.** Anxiety and salivary cortisol levels in patients with burning mouth syndrome: case-control study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;**105**(4):460-5.
35. **Palacios-Sánchez MF, Jordana-Comín X, García-Sivoli CE.** Burning Mouth Syndrome: A retrospective study of 140 cases in a sample of Catalan population. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005;**10**(5):388-93.
36. **Epstein JB, Marcoe JH.** Topical application of capsaicin for treatment of oral neuropathic pain and trigeminal neuralgia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994;**77**(2):135-40.



37. **Winocur E, Gavish A, Halachmi M, et al.** Topical application of capsaicin for the treatment of localized pain in the temporomandibular joint area. *J Orofac Pain* 2000;**14**(1):31-36.
38. **Espinosa LS, López JP, Frutos RR.** Síndrome de boca ardiente. Eficacia de la aplicación tópica de capsaicina. Estudio Piloto. *Av Odontoestomatol.* 2004;**20**(6)297-304.
39. **Mínguez-Serra MP, Salort-Llorca C, Silvestre-Donat FJ.** Pharmacological treatment of burning mouth syndrome: A review and update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007;**12**:E299-304.
40. **Gremeau-Richard C, Woda A, Navez ML, et al.** Topical clonazepam in stomatodynia: a randomised placebo-controlled study. *Pain* 2004;**108**(1-2):51-7.
41. **Yamazaki Y, Hata H, Kitamori S, et al.** An open-label, noncomparative, dose escalation pilot study of the effect of paroxetine in treatment of burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009;**107**(1):e6-11.
42. **Ueda N, Kodama Y, Hori H, et al.** Two cases of burning mouth syndrome treated with olanzapine. *Psychiatry Clin Neurosci* 2008;**62**(3):359-61.
43. **Tammiala-Salonen T, Forssell H.** Trazodone in burning mouth pain: a placebo-controlled, double-blind study. *J Orofac Pain* 1999;**13**(2):83-8.
44. **Sheehan DV, Croft HA, Gossen ER, et al.** Extended-release trazodone in major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Psychiatry* 2009;**6**(5):20-33.
45. **Bergdahl J, Anneroth G, Perris H.** Personality characteristics of patients with resistant burning mouth syndrome. *Acta Odontol Scand* 1995;**53**(1):7-11.

46. **Carbone M, Pentenero M, Carrozzo M, et al.** Lack of efficacy of alpha-lipoic acid in burning mouth syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Eur J Pain* 2008;**13**(5):492-6.
47. **López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Leon-Espinosa S.** Efficacy of alpha lipoic acid in burning mouth syndrome: a randomized, placebo-treatment study. *J Oral Rehabil.* 2009; **36**(1): 52-7.
48. **Sardella A, Uglietti D, Demarosi F, et al.** Benzydamine hydrochloride oral rinses in management of burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;**88**(6):683-6.

***Artigo de Pesquisa***

#### **4 ARTIGO DE PESQUISA**

Artigo normatizado segundo a Revista Pain  
Qualis A1 na Área de Odontologia (CAPES, 2010)  
Fator de impacto 5.371

**HERBAL CATUAMA®: A NOVEL THERAPEUTIC STRATEGY  
FOR BURNING MOUTH SYNDROME**

**Authors:**

Juliana Cassol Spanemberg

Karen Cherubini

Maria Antonia Zancanaro de Figueiredo

Fernanda Gonçalves Salum

**Affiliation:**

Oral Medicine Division, São Lucas Hospital – Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, Brazil.

## ABSTRACT

Burning mouth syndrome (BMS) is a disease of unknown etiopathogenesis, characterized by burning symptoms on oral mucosa, which appears clinically normal. Studies have demonstrated that the herbal Catuama<sup>®</sup>, composed of four extracts of medicinal plants (*Paullinia cupana*, *Trichilia catigua*, *Zingiber officinalis* and *Ptychopetalum olacoides*), has vasorelaxant, antinociceptive and antidepressant actions. This randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study aimed at evaluating the effect of the systemic use of Catuama<sup>®</sup> on the symptoms of BMS through faces scale (FS) and visual numeric scale (VNS). Seventy-two patients with a diagnosis of BMS were randomly allocated into test (n=38) and control (n=34) groups. Patients were instructed to take two capsules each day for eight weeks and they were reassessed after 4, 8 and 12 weeks after treatment onset. Although both groups demonstrated a reduction in symptoms, the improvement seen in the test group was significantly higher than in the control group after 4 (FS, p=0.010) and 8 (VNS, p=0.03; FS, p=0<0.001) weeks of treatment. This significant reduction in symptoms was maintained 30 days after the end of treatment (p=0.001). The systemic administration of Catuama<sup>®</sup> reduces the symptoms of the disease and might be a novel therapeutic strategy, with lower cost and fewer side effects, when compared to drugs currently used in the treatment of BMS.

**KEYWORDS:** Burning mouth syndrome. Phytotherapy. Therapeutics.

## 1 Introduction

Burning mouth syndrome (BMS) is an idiopathic disease, which is characterized by symptoms of burning, pain or itching on oral mucosa without changes on physical examination [11,14,15,21,38,39,43]. There is a notable predilection for middle-aged women. The symptoms manifest with a greater frequency in the anterior two-thirds of tongue, hard palate and lips [14].

Some criteria should be observed to distinguish burn mouth complaints of the true syndrome. These complaints are frequent and can be caused by local or systemic factors such as hyposalivation, contact stomatitis, oral candidiasis, vitamin deficiencies or local irritants. If the cause is removed, there is relief of the symptoms, which does not characterize true BMS [11,40]. The etiopathogenesis of the syndrome is still unknown; recent studies suggest a neuropathic origin [1,4,16,19,20,22,24], although other factors have been investigated. Since BMS preferentially affects women in the post-menopause period, a complex interaction of hormonal alterations and psychological disturbances have also been suggested in its etiology [2,15,17,29,33,37].

Catuama<sup>®</sup>, a herbal product made in Brazil for more than 20 years, is known for its revitalizing properties, by acting on physical and mental fatigue and on general states of weakness [3,10,34]. It comprises a mixture of four extracts of medicinal plants: *Paullinia cupana* (guarana), *Trichilia catigua* (catuaba), *Zingiber officinalis* (ginger) and *Ptychopetalum olacoides* (muirapuama) [3,7,9,34]. Its components have been separately utilized because of their analgesic, antibacterial, cardiotoxic, purgative and vasorelaxant effects. Investigations have demonstrated that the combination of the four medicinal plants has antinociceptive, antidepressant and vasorelaxant actions [3,9,36,44]. Catuama<sup>®</sup> as well as the extract of *Trichilia catigua* showed analgesic [36,45] and antidepressant effects [9,10], with involvement of the dopaminergic pathway and, to a lesser extent, the serotonergic system.

The psychological profile of individuals with BMS follows the same pattern, with high levels of stress, anxiety and depression [2,5,15,17,29,33]. Due to its chronic nature and to the psychological alterations commonly observed in patients with the syndrome, many treatments have been described with the aim of

attenuating the symptoms. Tricyclic antidepressants, benzodiazepines and antipsychotics drugs have been investigated and are the options most taken in the treatment of BMS, even though they cause xerostomia, besides other side effects [28,42]. Considering the abovementioned evidence, the aim of this randomized, double-blind, placebo-controlled study was to investigate the systemic effect of Catuama<sup>®</sup> in the alleviation of symptoms of patients with BMS.

## 2 Methods

### 2.1 Patients and treatment

This study was approved by the Ethics in Research Committee (CEP) of the Pontifical Catholic University do Rio Grande do Sul (PUCRS) (09/04817). All participants in the study signed an informed consent form. The sample comprised 72 patients of both sexes with a diagnosis of BMS who were randomly allocated into test (n=38) and control (n=34) groups. They were selected in the Oral Medicine Division of São Lucas Hospital of PUCRS and in the Center for Diagnosis of Oral Diseases of Federal University of Pelotas.

The study included patients with a minimal age of 40 years who reported symptoms of burning or pain in the oral mucosa, with at least six months of duration, and who presented with a clinically normal mucosa. Individuals who were taking antidepressants, anxiolytics or anticonvulsants drugs and those who had undergone chemo- and/or radiotherapy were excluded from the study. Patients who showed hyposalivation (salivary flow rate at rest of less than 0.1 mL/min), as well as alterations in their hemogram, serum levels of glucose, iron, folic acid and vitamin B<sub>12</sub>, were also excluded.

The test substance was the herbal Catuama<sup>®</sup> (Laboratorio Catarinense, Brazil). Each capsule of 310 mg was composed of *Paullinia cupana* (125.0 mg), *Trichilia catigua* (87.5 mg), *Zingiber officinalis* (10.0 mg) and *Ptychopetalum olacoides* (87.5 mg). The patients were instructed to take two capsules a day, before lunch and dinner, for eight weeks after the first evaluation. The doses utilized were based on the manufacturer's recommendations and previous clinical study [30].



## 2.2 Measurement of symptoms

Visual numeric scale (VNS) and faces scale (FS) were used for measurement of the symptoms. The first consists of a ruler divided into eleven equal parts, numbered successively from 0 (without symptoms) to 10 (maximal intensity of the symptoms). In the faces scale, the individual classified the intensity of their symptoms according to the expression shown in each pictured face. The expression of happiness corresponds to 0 (without symptoms) and the expression of maximal unhappiness, to 5 (maximal intensity of the symptoms) [12,27,31].

The patients were reassessed at 4, 8 and 12 weeks after the start of the study. The assessment at 12 weeks was carried out 30 days after the end of treatment. At each clinic visit, possible adverse effects of Catuama<sup>®</sup> were evaluated, and the symptoms were measured by means of the two scales (Figure 1).

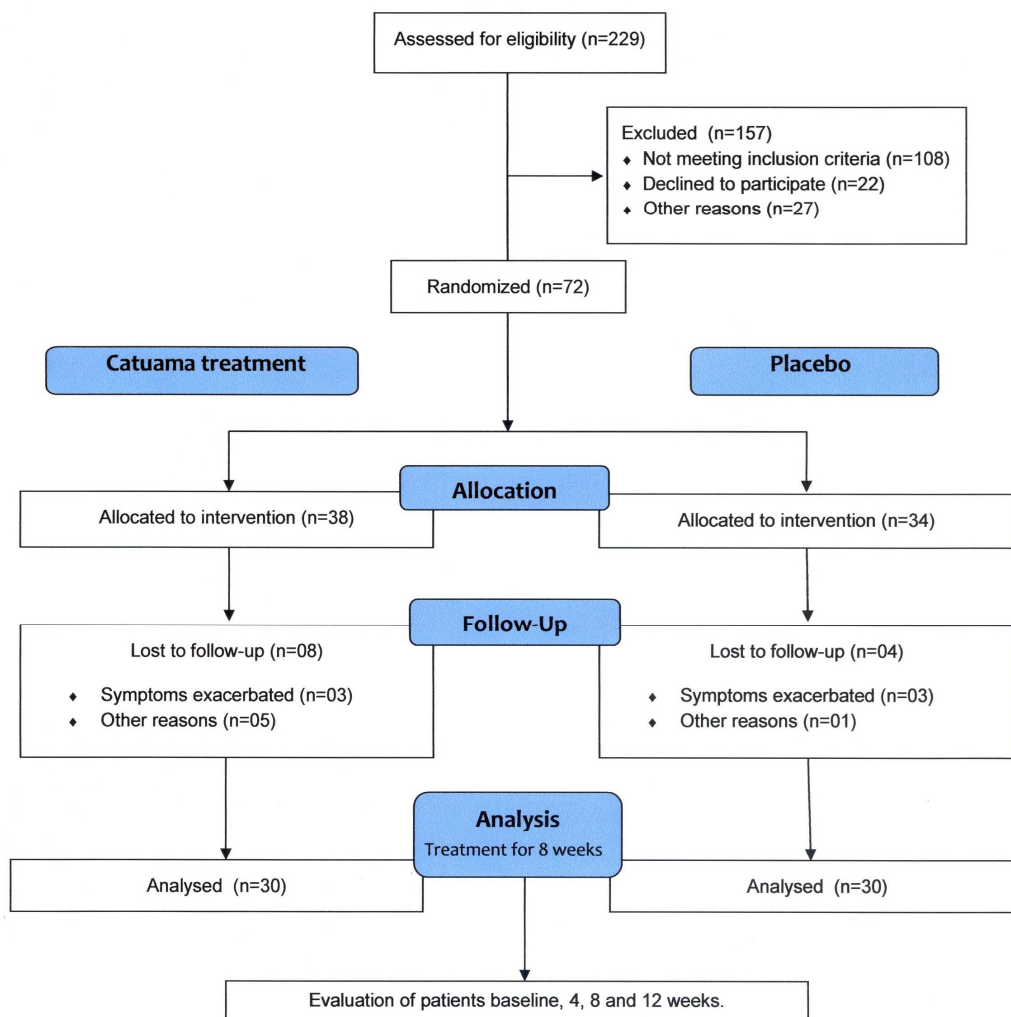


Figure 1. Flow diagram of phases of the trial.

### 2.3 Statistical analysis

The VNS and FS scores were compared between the two groups using repeated measures ANOVA followed by the Bonferroni test. The value established for rejecting the null hypothesis was  $p < 0.05$ .

### 3 Results

Of the 72 patients in the sample, 12 (16.6%) withdrew from the study. Exacerbation of the symptoms was reported by six individuals, three controls and three of the test group; six withdrew from the study for reasons unrelated to the

treatment. Sixty patients completed the experimental period, 30 in each group. The time of development of BMS ranged from six months to 20 years, with a median of 24 months. The demographic characteristics and clinical data of the subjects who completed the study are presented in Table 1.

Table 1. Demographic distribution of the patients within the groups studied.

	Test Group n=30	Control Group n=30
Mean age ( $\pm$ SD)	63.6 ( $\pm$ 9.61)	61.56 ( $\pm$ 6.76)
Age range	41-79	46-73
Males	3 (10%)	4 (13.4%)
Females	27 (90%)	26 (86.6%)
Burning sites		
Apex of tongue	22 (28.20%)	21 (30%)
Dorsum of tongue	16 (20.51%)	17 (24.28%)
Sides of tongue	15 (19.23%)	13 (18.57%)
Lips	14 (17.94%)	10 (14.28%)
Palate	9 (11.53%)	5 (7.14%)
Other sites	2 (2.56%)	4 (5.71%)

The mean scores for VNS and FS, obtained at baseline, 4, 8 and 12 weeks, are presented in Tables 2 and 3, respectively. Although both groups demonstrated a decrease in symptoms, improvement in the test group was significantly higher to that of the control group after 4 (FS,  $p=0.010$ ) and 8 (VNS,  $p=0.003$ ; FS,  $p<0.001$ ) weeks of use of Catuama<sup>®</sup>. This reduction in symptoms was still evident by the 12<sup>th</sup> week of follow-up, 30 days after the end of treatment ( $p=0.001$ ).

Table 2. Scores of the visual numeric scale (VNS) of the test and control groups obtained at baseline, 4, 8 and 12 weeks.

	VNS Baseline Mean $\pm$ SD	VNS 4 weeks Mean $\pm$ SD	VNS 8 weeks Mean $\pm$ SD	VNS 12 weeks Mean $\pm$ SD	p
<b>Test Group (n=30)</b>	6.87 $\pm$ 2.16 <sup>c</sup>	4.67 $\pm$ 2.67 <sup>b</sup>	3.33 $\pm$ 2.56 <sup>a</sup>	3.33 $\pm$ 2.49 <sup>a</sup>	<0,001
<b>Control Group (n=30)</b>	7.17 $\pm$ 2.0 <sup>b</sup>	6.0 $\pm$ 2.54 <sup>a</sup>	5.47 $\pm$ 2.76 <sup>a</sup>	5.73 $\pm$ 2.71 <sup>a</sup>	0,003
<b>p</b>	0.582	0.058	0.003	0.001	

ANOVA ( $F_{(3,56)}=4.41$ ;  $p=0.007$ )

<sup>a, b, c</sup> Different letters indicate difference by the Bonferroni test.

Table 3. Scores of the faces scale (FS) of the test and control groups obtained at baseline, 4, 8 and 12 weeks.

	FS Baseline Mean $\pm$ SD	FS 4 weeks Mean $\pm$ SD	FS 8 weeks Mean $\pm$ SD	FS 12 weeks Mean $\pm$ SD	p
<b>Test Group (n=30)</b>	3.07 $\pm$ 0.94 <sup>c</sup>	2.07 $\pm$ 1.05 <sup>b</sup>	1.5 $\pm$ 0.97 <sup>a</sup>	1.60 $\pm$ 1.07 <sup>a,b</sup>	<0,001
<b>Control Group (n=30)</b>	3.2 $\pm$ 1.09 <sup>b</sup>	2.8 $\pm$ 1.09 <sup>a</sup>	2.6 $\pm$ 1.10 <sup>a</sup>	2.63 $\pm$ 1.16 <sup>a</sup>	0,006
<b>p</b>	0.616	0.010	<0.001	0.001	

ANOVA ( $F_{(3,56)}=5.44$ ;  $p=0.002$ )

<sup>a, b, c</sup> Different letters indicate difference by the Bonferroni test.

After 8 weeks of treatment, the reduction in symptoms of the test group (VNS) was 52.4% and of the control group, 24.2%. Four weeks after the end of treatment, the patients maintained a mean percentage of symptom reduction at 51.3%, while in the control group the reduction in symptoms was 18.8%. Figure 2 illustrates the gradual improvement in symptoms manifested by the patients treated with Catuama<sup>®</sup>, in comparison with the control group, after 4, 8 and 12 weeks.

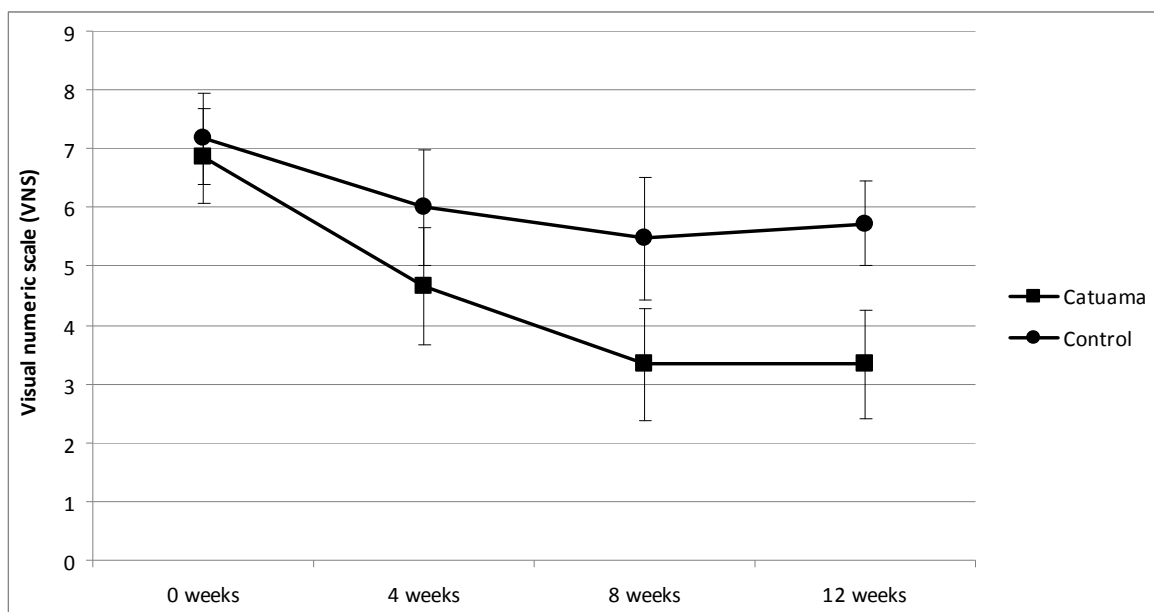


Figure 2. Scores of measurement of the symptoms assessed by VNS. Each point represents the mean of patients and the vertical lines indicate the SD.

All individuals who completed the study tolerated the treatment well. The patients of the test group did not report xerostomia. One patient complained of somnolence and weight gain, another of insomnia. Two patients who took the test substance reported exacerbation of the symptoms in the first week of treatment, but this was also observed in the control group.

#### 4 Discussion

In the present study, we investigated the systemic effect of Catuama<sup>®</sup> in the alleviation of symptoms in patients with BMS. There are no previous reports on the use of this herbal medicine, nor on the isolated use of its components in the treatment of this syndrome. Although both groups demonstrated a reduction in symptoms, the improvement seen in the test group was significantly higher than in the control group. In the 4<sup>th</sup> week of treatment, the test group showed significantly higher results compared to the control one in faces scale. On the 8<sup>th</sup> week, both scales showed that Catuama<sup>®</sup> treatment resulted in higher alleviation of the symptoms of the syndrome, which was evident after the end of treatment.

There is scientific evidence for the antidepressant, antinociceptive and vasorelaxant actions of Catuama<sup>®</sup> in experimental models [3,9,36,44]. This precise mechanisms of action still not completely understood, but it has been observed that the dopaminergic and, to a lesser degree, the serotonergic systems are likely involved [9], as well as the nitric oxide pathway and the opioid system [7,44]. Quintão et al. [36] found that this herbal, popularly indicated as a stimulant in the treatment of mental and physical exhaustion, reduces inflammatory nociception in mice and could be part of a new strategy in treating chronic inflammatory pain.

Campos et al. [9] demonstrated in mice that the oral administration of Catuama<sup>®</sup> causes effects comparable to those of tricyclic antidepressants, showing efficacy in the reuptake of serotonin and dopamine. The authors suggest the utilization of the herbal in the clinical management of slight and moderate depressive disturbances. Moreover, the extract of *T. catigua*, which represents 28,23% of the composition of Catuama<sup>®</sup>, promoted antidepressant [10] and antinociceptive [45] effects when tested in animal models. These results support the hypothesis that Catuama<sup>®</sup> would alleviate burning sensation in patients with

BMS, since psychological disturbances and neuropathic alterations are strongly indicated in the etiology of this disease.

Considering the psychological nature of BMS, it was expected that there be considerable improvement in symptoms in the control group, even with the use of a placebo, as observed in our study. Several imaging studies have shown neuronal activation in pain-related regions of the brain following placebo administration and during expectation of analgesia [6,23,32,35]. These studies support the involvement of endogenous opioids in placebo analgesia in at least three ways: by showing alterations in neural activity in opioid-rich areas of the brain following placebo administration, by showing similar brain responses to a placebo and an active opioid drug [32] and by direct demonstration of endogenous opioid release using sensitive molecular imaging techniques [46].

Since many variables are still unknown, in the present study we chose to administer Catuama<sup>®</sup> for eight weeks. Previous studies have demonstrated that this period is long enough to detect treatment effects of antidepressants in pain management [25,26,41]. It is possible that if treatment was extended beyond eight weeks, the reduction of symptoms, achieved in BMS patients, had been even greater. More controlled studies in humans are needed to better understand the mechanisms of action of Catuama<sup>®</sup>, doses, interactions and tolerability over long periods of treatment in patients with BMS.

Some natural medications show many similarities with synthetic drugs but do not possess the same control, which can increase the frequency and risks of self-medication, inadequate treatment, intoxications and inefficacy [8,13]. Herbal products should be evaluated with the same rigor as for synthetic drugs, and their clinical use should be based on consistent scientific data, recognizing their adverse effects and the possibility of interactions with other medications [18]. In relation to side effects, phytopharmaceuticals are usually considered of low toxicity [8]. In the present study, no serious adverse reaction was observed during the administration of Catuama<sup>®</sup>, corroborating findings by Oliveira et al. [30] of no toxic reactions or hematological or biochemical alterations after administration of this herbal two times a day for 28 days.

Tricyclic antidepressants, benzodiazepines and antipsychotic drugs are the most accepted options in the BMS treatment, despite producing hyposalivation

and xerostomia. Once BMS is a chronic disorder, is necessary to seek for treatment options with few adverse effects. Our findings are promising since there are few pieces of evidence evaluating phytotherapeutics in the management of patients with BMS. Based on the protocol employed, the systemic administration of Catuama<sup>®</sup> reduces the symptoms of the disease and can be a novel therapeutic strategy, with lower cost and less side effects, when compared to drugs currently utilized in the treatment of this disease. The association of this herbal with tricyclic antidepressant could be investigated in the treatment of BMS, with the possibility of reducing the dosage of these drugs and, consequently, its adverse effects.

### **Conflict of interest**

There is no conflict of interest with any co-authors or any company in relation to this work.

### **Acknowledgments**

We are grateful to the Laboratório Catarinense (Brazil) for providing the herbal Catuama<sup>®</sup> for this study. We also thank Dr. A. Leyva for English editing of the manuscript. J.C.S. is Ms student receiving grants from Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

### **References**

- [1] Albuquerque RJ, Leeuw R, Carlson CR, Okeson JP, Miller CS, Andersen AH. Cerebral activation during thermal stimulation of patients who have burning mouth disorder: an fMRI study. *Pain* 2006;122(3): 223-34.
- [2] Amenábar JM, Pawlowski J, Hilgert J, Hugo FN, Bandeira DR, Lülher F, Souza MAL. Anxiety and salivary cortisol levels in patients with burning

- mouth syndrome: case-control study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;105(4):460-5.
- [3] Antunes E, Gordo WM, Oliveira JF, Teixeira CE, Hyslop S, Nucci G. The relaxation of isolated rabbit corpus cavernosum by the herbal medicine Catuama® and its constituents. *Phytother Res* 2001;15(5):416-21.
- [4] Beneng K, Yilmaz Z, Yiangou Y, McParland H, Anand P, Renton T. Sensory purinergic receptor P2X3 is elevated in burning mouth syndrome. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2010;39(8):815-9.
- [5] Bergdahl J, Anneroth G, Perris H. Personality characteristics of patients with resistant burning mouth syndrome. *Acta Odontol Scand* 1995;53(1):7-11.
- [6] Bingel U, Lorenz J, Schoell E, Weiller C, Buchel C. Mechanisms of placebo analgesia: rACC recruitment of a subcortical antinociceptive network. *Pain* 2006;120(1-2):8–15.
- [7] Cabrini DA, Calixto JB. Herbal medicine Catuama induces endothelium-dependent and-independent vasorelaxant action of the isolated vessels from rats, guinea-pigs and rabbits. *Phytother Res* 1997;11(1):32-8.
- [8] Calixto JB. Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytotherapeutic agents). *Braz J Med Biol Res* 2000;33(2):179-89.
- [9] Campos MM, Fernandes ES, Ferreira J, Bortolanza LB, Santos AR, Calixto JB. Pharmacological and neurochemical evidence for antidepressant-like effects of the herbal product Catuama. *Pharmacol Biochem Behav* 2004;78(4):757–64.



- [10] Campos MM, Fernandes ES, Ferreira J, Santos AR, Calixto JB. Antidepressant-like effects of *Trichilia catigua* (Catuaba) extract: evidence for dopaminergic-mediated mechanisms. *Psychopharmacology* 2005;182(1):45-53.
- [11] Cavalcanti DR, Silveira FR. Alpha lipoic acid in burning mouth syndrome - a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Oral Pathol Med* 2009;38(3):254-61.
- [12] Corrêa LL, Platt MW, Carraro L, Moreira RO, Faria Júnior R, Godoy-Matos AF et al . Evaluation of the sibutramine effect on satiety with a visual analogue scale in obese adolescents. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2005; 49(2): 286-90.
- [13] Eisenberg DM, Kessler RC, Foster C, Norlock FE, Calkins DR, Delbanco TL. Unconventional medicine in the United States: prevalence, costs, and patterns of use. *N Engl J Med* 1993;328(4):246-52.
- [14] Evans RW, Drage LA. Burning mouth syndrome. *Headache* 2005;45(8):1079-81.
- [15] Femiano F, Gombos F, Scully C. Burning mouth syndrome: the efficacy of lipoic acid on subgroups. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18(6):676-8.
- [16] Forssell H, Jääskeläinen S, Tenovuo O, Hinkka S. Sensory dysfunction in burning mouth syndrome. *Pain* 2002;99:41-7.
- [17] Gao J, Chen L, Zhou J, Peng J. A case-control study on etiological factors involved in patients with burning mouth syndrome. *J Oral Pathol Med* 2009;38(1):24-8.
- [18] Gardner DM. Evidence-based decisions about herbal products for treating mental disorders. *J Psychiatry Neurosci* 2002;27(5):324-33

- [19] Grémeau-Richard C, Dubray C, Aublet-Cuvelier B, Ughetto S, Woda A. Effect of lingual nerve block on burning mouth syndrome (stomatodynia): A randomized crossover trial. *Pain* 2010;149(1):27–32.
- [20] Grémeau-Richard C, Woda A, Navez ML, Attal N, Bouhassira D, Gagnieu MC et al. Topical clonazepam in BMS: a randomized placebo-controlled study. *Pain* 2004; 108(1-2):51–7.
- [21] Grushka M, Katz RL, Sessle BJ. Spontaneous remission in burning mouth syndrome. *J Dent Res* 1986;66(274):1341-45.
- [22] Grushka M, Sessle BJ, Howley TP. Psychophysical assessment of tactile, pain and thermal sensory functions in burning mouth syndrome. *Pain* 1987;28(2):169-84.
- [23] Keltner JR, Furst A, Fan C, Redfern R, Inglis B, Fields HL Isolating the modulatory effect of expectation on pain transmission: a functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci* 2006; 26(16): 4437–43.
- [24] Lauria G. Trigeminal small-fiber sensory neuropathy causes burning mouth syndrome. *Pain* 2005;115(3):327-32.
- [25] Lingan R, Scott J. Treatment non-adherence in affective disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2002; 105(3):164-72.
- [26] Machado-Vieira R, Baumann J, Wheeler-Castillo C, Latov D, Henter ID, Salvadore G et al. The Timing of Antidepressant Effects: A Comparison of Diverse Pharmacological and Somatic Treatments. *Pharmaceuticals* 2010; 3(1):19-41.

- [27] Miguel JP. Pain as the 5<sup>th</sup> vital sign: systematic recording of pain intensity. Circular Normative 09/DGCG of 6.14. General Ministry of Health 2003. Lisbon.
- [28] Mínguez-Serra MP, Salort-Llorca C, Silvestre-Donat FJ. Pharmacological treatment of burning mouth syndrome: A review and update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007;12(4):E299-304.
- [29] Miziara ID, Filho BCA, Oliveira R, Santos RMR. Group psychotherapy: An additional approach to burning mouth syndrome. *J Psychosom Res* 2009;67(5):443–8.
- [30] Oliveira CH, Moraes ME, Moraes MO, Bezerra FA, Abib E, Nucci G. Clinical toxicology study of an herbal medicinal extract of *Paullinia cupana*, *Trichilia catigua*, *Ptychopetalum olacoides* and *Zingiber officinale* (Catuama<sup>®</sup>) in healthy volunteers. *Phytother Res* 2005;19(1):54-7.
- [31] Menezes Abreu DM, Leal SC, Mulder J, Frencken JE. Pain experience after conventional, atraumatic, and ultraconservative restorative treatments in 6- to 7-yr-old children. *Eur J Oral Sci.* 2011;119(2):163-8.
- [32] Petrovic P, Kalso E, Petersson KM, Ingvar M. Placebo and opioid analgesia – imaging a shared neuronal network. *Science.* 2002; 295: 1737-40.
- [33] Pokupec-Gruden JS, Cekic-Arambasin A, Gruden V. Psychogenic factors in the aetiology of stomatopyrosis. *Coll Antropol* 2000;24(1):119-26.
- [34] Pontieri V, Neto AS, de França Camargo AF, Koike MK, Velasco IT. The herbal drug Catuama reverts and prevents ventricular fibrillation in the isolated rabbit heart. *J Electrocardiol* 2007; 40(6):534.e1–534.e8.

- [35] Price DD, Craggs J, Verne GN, Perlstein WM, Robinson ME. Placebo analgesia is accompanied by large reductions in pain-related brain activity in irritable bowel syndrome patients. *Pain*. 2007;127(1-2):63-72.
- [36] Quintão NLM, Ferreira J, Beirith A, Campos MM, Calixto JB. Evaluation of the effects of the herbal product Catuama® in inflammatory and neuropathic models of nociception in rats. *Phytomedicine* 2008;15(4):245-52.
- [37] Ros-Lluch N, Chimenos-Küstner E, López-López J, Rivera-Campillo ME. Síndrome de ardor bucal: Actualización diagnóstica y terapéutica. *Av. Odontoestomatol* 2008;24(5):313-21.
- [38] Salort-Llorca C, Mínguez-Serra MP, Silvestre FJ. Drug-induced burning mouth syndrome: a new etiological diagnosis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008;13(3):E167-70.
- [39] Soares MS, Chimenos-Küstner E, Subirá-Pifarrè C, Rivera-Campillo ME, López-López J. Association of burning mouth syndrome with xerostomia and medicines. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005;10(4):301-8.
- [40] Suh KI, Lee JY, Chung JW, Kim YK, Kho HS. Relationship between salivary flow rate and clinical symptoms and behaviours in patients with dry mouth. *J Oral Rehabil* 2007;34(10):739-44.
- [41] Tammiala-Salonen T, Forssell H. Trazodone in burning mouth pain: a placebo-controlled, double-blind study. *J Orofac Pain* 1999;13:83-8.
- [42] Tarkkila L, Linna M, Tiitinen A, Lindqvist C, Meurman JH. Oral symptoms at menopause-the role of hormone replacement therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001;92(3):276-80.

- [43] Van Houdenhove B, Joostens P. Burning mouth syndrome: successful treatment with combined psychotherapy and psychopharmacotherapy. *Gen Hosp Psychiatry* 1995;17(5):385-8.
- [44] Vaz ZR, Mata LV, Calixto JB. Analgesic effect of the herbal medicine *Catuama* in thermal and chemical models of nociception in mice. *Phytother Res* 1997;11(2):101-6.
- [45] Viana AF, Maciel IS, Motta EM, Leal PC, Pianowski L, Campos MM et al. Antinociceptive activity of *Trichilia catigua* hydroalcoholic extract: new evidence on its dopaminergic effects. *Evid Based Complement Alternat Med* 2009 [Epub ahead of print]
- [46] Zubieta JK, Stohler CS. Neurobiological mechanisms of pain responses. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1156:198-210.

## ***Discussão Geral***

## 5 DISCUSSÃO GERAL

A SAB é uma doença de difícil manejo clínico que pode exercer influência negativa na qualidade de vida dos pacientes. Caracteriza-se, principalmente, pela sensação de queimação e ardência na mucosa bucal, sem que alterações sejam detectadas ao exame físico.<sup>4,11,31-34</sup> Apesar de ser uma doença relativamente frequente em determinados grupos populacionais, sua causa permanece desconhecida e uma etiologia multifatorial com envolvimento de alterações neurológicas, psicológicas e hormonais é proposta. Diversos estudos associam os sintomas com níveis elevados de ansiedade, estresse e depressão.<sup>5-9,12-15,35-37</sup>

Vários tratamentos são descritos na literatura na tentativa de atenuar os sintomas, entretanto, poucos estudos placebo-controlados demonstram resultados significativos em pacientes com SAB. O uso tópico do clonazepam mostrou-se uma opção terapêutica para os pacientes com a síndrome em um estudo controlado com 41 pacientes.<sup>38</sup> O ácido alfa-lipóico (ALA) vem sendo empregado em pacientes com SAB por atuar como neuroprotetor e ajudar na recuperação de danos neuronais, mas os resultados da utilização dessa droga em pacientes com a doença são controversos.<sup>8,11,34,39-40</sup> As opções de tratamento mais empregadas para o manejo da SAB são os fármacos ansiolíticos, benzodiazepínicos e anticonvulsivantes, apesar de promoverem diversos efeitos adversos e não apresentarem eficácia em todos os pacientes.<sup>19-20</sup>

No presente estudo, foi investigada a ação sistêmica da Catuama<sup>®</sup> no alívio dos sintomas de pacientes com SAB. Foram contatados 229 pacientes com diagnóstico de SAB provenientes do Serviço de Estomatologia do Hospital São Lucas PUCRS e do Centro de Diagnóstico de Doenças da Boca da Universidade Federal de Pelotas. Setenta e dois pacientes iniciaram o experimento sendo alocados em grupos experimental ou controle. Três pacientes de cada grupo relataram exacerbação dos sintomas; os demais abandonaram o estudo por motivos alheios ao tratamento. Dos sessenta pacientes que completaram o período experimental, 88,3% eram do sexo feminino e 11,6% do masculino, com média de idade de 62,58 ( $\pm 8,30$ ) anos. As características da amostra corroboram os dados da literatura, que demonstram maior prevalência da doença em pacientes do sexo feminino nas sexta e sétima décadas de vida.<sup>3,5,32,41-44</sup> A

duração dos sintomas exibiu considerável variabilidade, pois em sete pacientes a síndrome estava presente havia mais de seis anos. A mediana de duração dos sintomas foi de 24 meses, valor semelhante ao encontrado por Soares et al. (2005)<sup>32</sup> e Fernandes et al. (2009).<sup>43</sup>

O mesmo paciente poderia relatar mais de um sintoma; a ardência foi o mais frequente, apresentado por 40% (n=24) dos indivíduos com a síndrome. Queimação foi a queixa em 8,3% (n=5) dos casos e a associação de ardência e queimação foi apresentada por 41,6% (n=25) dos pacientes. Ardência, queimação e dor foi a sintomatologia referida em 10% (n=7) dos casos. A estrutura anatômica acometida com maior frequência foi a língua, com envolvimento do ápice, dorso e bordos laterais, conforme os achados de outros autores.<sup>2,41,43,45</sup>

Os sintomas de xerostomia e de disgeusia são comuns em pacientes com SAB e, segundo diversos autores, estão associados às mesmas anormalidades sensoriais que promovem a queimação bucal.<sup>46-47</sup> Neste estudo, 68,3% (n=41) dos pacientes apresentavam xerostomia, entretanto, nenhum exibia hipossalivação, critério de exclusão na seleção da amostra. A disgeusia foi referida por 30% (n=18) dos indivíduos.

Não há relatos prévios na literatura sobre o emprego da Catuama<sup>®</sup>, tampouco sobre o uso isolado dos seus componentes no tratamento da síndrome. O fitoterápico promoveu redução significativa na sintomatologia dos indivíduos com SAB (52,4%) em comparação ao placebo (24,2%). Na 4<sup>a</sup> semana de tratamento o grupo experimental apresentou resultados significativamente superiores aos do controle na escala de faces e os valores da escala visual numérica foram muito próximos aos de uma diferença significativa. Na 8<sup>a</sup> semana, em ambas as escalas de mensuração, a Catuama<sup>®</sup> promoveu alívio superior nos sintomas da síndrome. Quatro semanas após o término do tratamento, os pacientes mantiveram o percentual médio de redução em 51,3%, enquanto no grupo-controle a redução da sintomatologia foi de 18,8%.

Há evidências científicas da ação antidepressiva, antinociceptiva e vasorelaxante da Catuama<sup>®</sup> em modelos experimentais.<sup>25,27-29</sup> Esse mecanismo não está completamente compreendido, mas parece estar associado ao envolvimento dos sistemas dopaminérgico e, em menor grau, serotoninérgico,<sup>27</sup> assim como com a interação da via do óxido nítrico e do sistema opióide.<sup>28,30</sup>



Quintão et al. (2008)<sup>29</sup> constataram que esse fitoterápico, popularmente indicado como medicação estimulante no tratamento das estafas mentais e físicas, reduz a nocicepção inflamatória em camundongos e poderia ser uma nova estratégia para o tratamento da dor inflamatória crônica. Campos et al. (2004)<sup>27</sup> demonstraram, em camundongos, que a administração oral da Catuama<sup>®</sup> promove efeitos comparáveis aos dos antidepressivos tricíclicos, apresentando eficácia na recaptação de serotonina e dopamina, sugerindo sua utilização no manejo clínico do transtorno depressivo leve e moderado. Esses dados justificam o efeito da Catuama<sup>®</sup> em promover alívio nos sintomas de ardência e/ou queimação em pacientes com SAB, uma vez que transtornos psicológicos e alterações neuropáticas são fortemente apontados na etiologia dessa doença.

O grupo-controle obteve redução de 18,8% na sintomatologia em comparação à avaliação realizada em *baseline*. Essa redução manteve-se estável entre as avaliações de 4, 8 e 12 semanas. Considerando a natureza psicológica da SAB, esperava-se que houvesse alívio dos sintomas no grupo-controle, mesmo com o uso de placebo.

As escalas de faces e visual numérica são escalas de mensuração de sintomas validadas internacionalmente e amplamente utilizadas em pesquisas clínicas.<sup>48</sup> Neste estudo empregaram-se dois instrumentos de mensuração para verificar se os pacientes seriam coerentes em suas respostas, conferindo maior credibilidade aos resultados.

Uma vez que muitas variáveis permanecem desconhecidas, optou-se por administrar a Catuama<sup>®</sup> por oito semanas. Os pacientes ingeriram duas cápsulas ao dia, antes do almoço e do jantar, conforme orientações do fabricante. Ao utilizarem o fitoterápico, três indivíduos do grupo experimental apresentaram remissão total dos sintomas. É possível que se o tratamento fosse estendido além das oito semanas do estudo, um percentual ainda maior de pacientes com a síndrome obtivesse remissão total dos sintomas. Entretanto, mais estudos são necessários para melhor compreensão dos mecanismos de ação, dosagem, interações e tolerabilidade durante longos períodos de tratamento.

Alguns medicamentos naturais apresentam semelhanças com drogas sintéticas, mas não possuem o mesmo controle, o que pode aumentar a frequência e os riscos de automedicação, tratamento inadequado, intoxicações e

ineficácia.<sup>49-50</sup> Os fitoterápicos devem ser avaliados com o mesmo rigor que os fármacos sintéticos e seu emprego clínico deve ser baseado em evidências científicas consistentes, reconhecendo seus efeitos adversos e a possibilidade de interações medicamentosas.<sup>49</sup> Em relação aos efeitos colaterais, esses medicamentos são comumente considerados de baixa toxicidade.<sup>49</sup> No presente estudo, nenhuma reação adversa grave foi observada nos pacientes durante a administração da Catuama<sup>®</sup>, corroborando os dados obtidos por Oliveira et al. (2005)<sup>51</sup> que não encontraram reações tóxicas ou alterações hematológicas e bioquímicas após administração do fitoterápico, duas vezes ao dia, durante 28 dias.

Considerando os resultados do presente estudo, conclui-se que a administração sistêmica da Catuama<sup>®</sup> reduz os sintomas da SAB e pode ser uma alternativa terapêutica, com custo inferior e menos efeitos adversos quando comparada às drogas comumente utilizadas no tratamento dessa doença. Novas pesquisas são necessárias para esclarecer os mecanismos de ação da Catuama<sup>®</sup> e desenvolver protocolos quanto à dosagem e duração do tratamento em pacientes com a síndrome da ardência bucal.

***Conclusão***

## 6 CONCLUSÃO

De acordo com a metodologia empregada neste estudo:

- A administração sistêmica da Catuama<sup>®</sup> reduz os sintomas da síndrome da ardência bucal e pode ser uma alternativa para o tratamento dessa doença.

## ***Referências***

## REFERÊNCIAS

1. Maltzman-Tseikhin A, Moricca P, Niv D. Burning mouth syndrome: will better understanding yield better management? *Pain Practice* 2007;7(2):151-62.
2. Bergdahl M, Bergdahl J. Burning mouth syndrome: prevalence and associated factors. *J Oral Pathol Med* 1999;28(8):350-4.
3. Cherubini K, Maidana JD, Weigert KL, Figueiredo MA. Síndrome da ardência bucal: revisão de cem casos. *Rev Odonto Ciência* 2005;20(48):109-13.
4. Evans RW, Drage LA. Burning mouth syndrome. *Headache* 2005;45(8):1079-81.
5. Bergdahl M, Bergdahl J. Low unstimulated salivary flow and subjective oral dryness: association with medication, anxiety, depression, and stress. *J Dent Res* 2000;79(9):1652-8.
6. Pokupec-Gruden JS, Cekic-Arambasin A, Gruden V. Psychogenic factors in the aetiology of stomatopyrosis. *Coll Antropol* 2000;24(1):119-26.
7. Forssell H, Jääskeläinen S, Tenovuo O, Hinkka S. Sensory dysfunction in burning mouth syndrome. *Pain* 2002;99(1-2):41-7.
8. Femiano F, Gombos F, Scully C. Burning Mouth Syndrome: open trial of psychotherapy alone, medication with alpha-lipoic acid (thioctic acid), and combination therapy. *Med Oral* 2004;9(1):8-13.
9. Lauria G, Majorana A, Borgna M, Lombardi R, Penza P, Padovani A et al. Trigeminal small-fiber sensory neuropathy causes burning mouth syndrome. *Pain* 2005;115(3):327-32.

10. Suh KI, Lee JY, Chung JW, Kim YK, Kho HS. Relationship between salivary flow rate and clinical symptoms and behaviours in patients with dry mouth. *Journal of Oral Rehabilitation* 2007;34(10):739–44.
11. Cavalcanti DR, Silveira FR. Alpha lipoic acid in burning mouth syndrome – a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Oral Pathol Med* 2009;38(3):254–61.
12. Beneng K, Yilmaz Z, Yiangou Y, McParland H, Anand P, Renton T. Sensory purinergic receptor P2X3 is elevated in burning mouth syndrome. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2010;39(8): 815-9.
13. Amenábar JM, Pawlowski J, Hilgert JB, Hugo FN, Bandeira D, Lhüller F, et al. Anxiety and salivary cortisol levels in patients with burning mouth syndrome: case-control study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;105(4):460-5.
14. Gao J, Chen L, Zhou J, Peng J. A case-control study on etiological factors involved in patients with burning mouth syndrome. *J Oral Pathol Med* 2009;38(1): 24-8.
15. Miziara ID, Filho BC, Oliveira R, Santos RM. Group psychotherapy: an additional approach to burning mouth syndrome. *Journal of Psychosomatic Research* 2009;67(5):443–8.
16. Lynch ME. Antidepressants as analgesics: a review of randomized controlled trials. *J Psychiatry Neurosci* 2001;26(1):30-6.
17. Carter GT, Sullivan MD. Antidepressants in pain management. *Curri Opin Investig Drugs* 2002;3:454-8.
18. Millan MJ. Descending control of pain. *Prog Neurobiol* 2002;66(6):355-474.

19. Mínguez-Serra MP, Salort-Llorca C, Silvestre-Donat FJ. Pharmacological treatment of burning mouth syndrome: a review and update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007;12:E299-304.
20. Meurman JH, Tarkkila L, Tiitinen A. The menopause and oral health. *Maturitas* 2009;63(1):56-62.
21. Calixto JB. Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytotherapeutic agents). *Braz J Med Biol Res* 2000;33(2):179-89.
22. Carvalho AC, Nunes DS, Baratelli TG, Shuqair NS, Netto EM. Aspectos da legislação no controle dos medicamentos fitoterápicos. *T&C Amazônia* 2007;5(11):26-32.
23. De Smet PG. The role of plant-derived drugs and herbal medicines in health care. *Drugs* 1997;54:801-40.
24. Albuquerque UP, Hanazaki N. As pesquisas etnodirigidas na descoberta de novos fármacos de interesse médico e farmacêutico: fragilidades e perspectivas. *Braz J Pharmacogn* 2006;16(Supl.):678-89.
25. Antunes E, Gordo WM, Oliveira JF, Teixeira CE, Hyslop S, Nucci G. The relaxation of isolated rabbit corpus cavernosum by the herbal medicine Catuama<sup>®</sup> and its constituents. *Phytother Res* 2001;15(5):416-21.
26. Pontieri V, Neto AS, França Camargo AF, Koike MK, Velasco IT. The herbal drug Catuama reverts and prevents ventricular fibrillation in the isolated rabbit heart. *J Electrocardiol* 2007;40(6):534.e1–e8.



27. Campos MM, Fernandes ES, Ferreira J, Bortolanza LB, Santos AR, Calixto JB. Pharmacological and neurochemical evidence for antidepressant-like effects of the herbal product Catuama. *Pharmacol Biochem Behav* 2004;78(4):757-64.

28. Vaz ZR, Mata LV, Calixto JB. Analgesic effect of the herbal medicine Catuama in thermal and chemical models of nociception in mice. *Phytother Res* 1997;11(2):101-6.

29. Quintão NL, Ferreira J, Beirith A, Campos MM, Calixto JB. Evaluation of the effects of the herbal product Catuama<sup>®</sup> in inflammatory and neuropathic models of nociception in rats. *Phytomedicine* 2008;15(4):245-52.

30. Cabrini DA, Calixto JB. Herbal medicine Catuama induces endothelium-dependent and-independent vasorelaxant action of the isolated vessels from rats, guinea-pigs and rabbits. *Phytother Res* 1997; 11(1):32-8.

31. Salort-Llorca C, Mínguez-Serra MP, Silvestre FJ. Drug-induced burning mouth syndrome: a new etiological diagnosis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008;13(3):E167-70.

32. Soares MS, Chimenos-Küstner E, Subirá-Pifarrè C, Rivera-Campillo ME, López-López J. Association of burning mouth syndrome with xerostomia and medicines. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005;10(4):301-8.

33. Van Houdenhove B, Joostens P. Burning mouth syndrome: successful treatment with combined psychotherapy and psychopharmacotherapy. *Gen Hosp Psychiatry* 1995;17:385-8.

34. Femiano F, Gombos F, Scully C. Burning mouth syndrome: the efficacy of lipoic acid on subgroups. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18(6):676-8.

35. Carlson CL, Miller CL, Reid KI. Psychosocial profiles of patients with burning mouth syndrome. *J Orofac Pain* 2000; 14(1):59-64.

36. Palacios-Sánchez MF, Jordana-Comín X, García-Sivoli CE. Burning mouth syndrome: a retrospective study of 140 cases in a sample of catalan population. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005;10(5):388-93.

37. Ros-Lluch N, Chimenos-Küstner E, López-López J, Rivera-Campillo ME. Síndrome de ardor bucal: actualización diagnóstica y terapéutica. *Av Odontoestomatol* 2008;24(5):313-21.

38. Gremeau-Richard C, Woda A, Navez ML, Attal N, Bouhassira D, Gagnieu MC et al. Topical clonazepam in stomatodynia: a randomised placebo-controlled study. *Pain* 2004;108(1-2):51-7.

39. Femiano F, Gombos F, Scully C, Busciolano M, De Luca P. Burning mouth syndrome (BMS): controlled open trial of the efficacy of alpha-lipoic acid (thioctic acid) on symptomatology. *Oral Dis* 2000;6(5):274-7.

40. Femiano F, Scully C. Burning mouth syndrome (BMS): double blind controlled study of alpha-lipoic acid (thioctic acid) therapy. *J Oral Pathol Med* 2002; 31(5): 267-9.

41. Eguia-del-valle A, Aguirre-Urizar JM, Martinez-Conde R, Echebarria-Goikouria MA, Sagasta-Pujana OA. Burning mouth syndrome in the Basque country: a preliminary study of 30 cases. *Med Oral* 2003;8(2):84-90.

42. Soto-Araya M, Rojas-Alcayaga G, Esguep A. Association between psychological disorders and the presence of oral lichen planus, burning mouth syndrome and recurrent aphthous stomatitis. *Med Oral* 2004;9(1):1-7.

43. Fernandes CS, Salum FG, Bandeira D, Pawlowski J, Luz C, Cherubini K. Salivary dehydroepiandrosterone (DHEA) levels in patients with the complaint of burning mouth: a case-control study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009; 108(4):537-43.

44. Neto OG, Diniz IM, Grossmann SM, Abreu MH, do Carmo MA, Aguiar MC. Risk factors in burning mouth syndrome: a case-control study based on patients records. *Clin Oral Invest* 2010 May 4. [Epub ahead of print]

45. Nasri C, Teixeira MJ, Siqueira JT. Ardência bucal: avaliação de uma amostra clínica. *Rev Simbodor* 2000;1(2):75-82.

46. Van der Waal I. *The Burning Mouth Syndrome*. Copenhagen: Munksgaard, 1990.

47. White TL, Kent PF, Kurtz DB, Emko P. Effectiveness of gabapentin for treatment of burning mouth syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130(6):786-8.

48. Miguel JP. Pain as the 5<sup>th</sup> vital sign: systematic recording of pain intensity. Circular Normative 09/DGCG of 6.14. General Ministry of Health 2003. Lisbon.

49. Andreatini R. Uso de fitoterápicos em psiquiatria. *Rev Bras Psiquiatr* 2000;22(3):104-5.

50. Eisenberg DM, Kessler RC, Foster C, Norlock FE, Calkins DR, Delbanco TL. Unconventional medicine in the United States: prevalence, costs, and patterns of use. *N Engl J Med* 1993;328(4):246-53.

51. Oliveira CH, Moraes ME, Moraes MO, Bezerra FA, Abib E, De Nucci G. Clinical toxicology study of an herbal medicinal extract of *Paullinia cupana*, *Trichilia catigua*, *Ptychopetalum olacoides* and *Zingiber officinale* (Catuama<sup>®</sup>) in healthy volunteers. *Phytother Res*. 2005;19(1):54-7.

52. Altman RD, Marcussen KC. Effects of a ginger extract on knee pain in patients with osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44(11):2531-8.

53. Thomson M, Al-Qattan KK, Al-Sawan SM, Alnaqeeb MA, Khan I, Ali M. The use of ginger (*Zingiber officinale* Rosc.) as a potential anti-inflammatory and antithrombotic agent. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2002;67(6):475-8.
54. Ansari MN, Bhandari U, Pillai KK. Ethanolic *Zingiber officinale* R. extract pretreatment alleviates isoproterenol-induced oxidative myocardial necrosis in rats. *Indian J Exp Biol* 2006;44(11):892-7.
55. Shen CL, Hong KJ, Kim SW. Effects of ginger (*Zingiber officinale* Rosc.) on decreasing the production of inflammatory mediators in sow osteoarthrotic cartilage explants. *J Med Food* 2003;6(4):323-8.
56. Penna SC, Medeiros MV, Aimbire FS, Faria-Neto HC, Sertié JA, Lopes-Martins RA. Anti-inflammatory effect of the hydralcoholic extract of *Zingiber officinale* rhizomes on rat paw and skin edema. *Phytomedicine* 2003;10(5):381-5.
57. Masuda Y, Kikuzaki H, Hisamoto M, Nakatani N. Antioxidant properties of gingerol related compounds from ginger. *Biofactors* 2004;21(1-4):293-6.
58. El-Sharaky AS, Newairy AA, Kamel MA, Eweda SM. Protective effect of ginger extract against bromobenzene-induced hepatotoxicity in male rats. *Food Chem Toxicol* 2009;47(7):1584-90.
59. Bydlowski SP, D'Amico EA, Chamone DA. An aqueous extract of guaraná (*Paullinia cupana*) decreases platelet thromboxane synthesis. *Braz J Med Biol Res* 1991;24(4):421-4.
60. Campos AR, Barros AI, Santos FA, Rao VS. Guaraná (*Paullinia cupana* Mart.) offers protection against gastric lesions induced by ethanol and indomethacin in rats. *Phytother Res* 2003;17(10):1199-202.

61. Espínola EB, Dias RF, Mattei R, Carlini EA. Pharmacological activity of guarana (*Paullinia cupana* Mart.) in laboratory animals. *J Ethnopharmacol* 1997;55(3):223-9.

62. Kennedy DO, Haskell CF, Wesnes KA, Scholey AB. Improved cognitive performance in human volunteers following administration of guarana (*Paullinia cupana*) extract: comparison and interaction with *Panax ginseng*. *Pharmacol Biochem Behav* 2004;79(3):401-11.

63. Yoshizawa S, Horiuchi T, Fujiki H, Yoshida T, Okuda T, Sugimura T. Antitumor promoting activity of (-)-epigallocatechin gallate, the main constituent of tannin in green tea. *Phytother Res* 1978;1(1):44-7.

64. Mattei R, Dias RF, Espínola EB, Carlini EA, Barros SBM. Guarana (*Paullinia cupana*): toxic behavioral effects in laboratory animals and antioxidant activity in vitro. *J Ethnopharmacol* 1998;60(2):111-6.

65. Campos AR, Barros AI, Santos FA, Rao VS. Guarana (*Paullinia cupana* Mart.) offers protection against gastric lesions induced by ethanol and indomethacin in rats. *Phytother Res* 2003;17(10):1199-202.

66. Otobone FJ, Sanches AC, Nagae R, Martins JV, Sela VR, de Mello JC, et al. Effect of lyophilized extracts from guaraná seeds [*Paullinia cupana* var. *sorbilis* (Mart.) Ducke] on behavioral profiles in rats. *Phytother Res* 2007;21(6):531-35.

67. Paiva LAF, Rao VSN, Silveira ER. Effects of *Ptychopetalum olacoides* extract on mouse behaviour in forced swimming and open field tests. *Phytother Res* 1998;12(4):294-6.

68. Siqueira IR, Lara DR, Gaieski F, Silva FS, Nunes DS, Elisabetsky E. Psychopharmacological properties of *Ptychopetalum olacoides* (Olacaceae). *Pharm Biol* 1998;36(5):327-34.

69. Da Silva AL, Bardini S, Nunes DS, Elisabetsky E. Anxiogenic properties of *Ptychopetalum olacoides* Benth (Marapuama). *Phytother Res* 2002;16(3):223-6.

70. Drewes SE, George J, Khan F. Recent findings on natural products with erectile-dysfunction activity. *Phytochemistry* 2003;62(7):1019-25.

71. Siqueira IR, Fochesatto C, Silva AL, Nunes DS, Battastini AM, Netto CA et al. *Ptychopetalum olacoides*, a traditional Amazonian "nerve tonic", possesses anticholinesterase activity. *Pharmacol Biochem Behav* 2003;75(3):645-50.

72. Siqueira IR, Cimarosti H, Fochesatto C, Nunes DS, Salbego C, Elisabetsky E et al. Neuroprotective effects of *Ptychopetalum olacoides* Benth (Olacaceae) on oxygen and glucose deprivation induced damage in rat hippocampal slices. *Life Sci* 2004;75(15):1897-906.

73. Siqueira IR, Fochesatto C, Torres IL, da Silva AL, Nunes DS, Elisabetsky E et al. Antioxidant activities of *Ptychopetalum olacoides* ("muirapuama") in mice brain. *Phytomedicine* 2007;14(11):763-9.

74. Baby AR, Migliato KF, Maciel CPM, Zague V, Pinto C, Salgado HR et al. Accelerated chemical stability data of O/W fluid emulsions containing the extract of *Trichilia catigua* Adr. Juss (and) *Ptychopetalum olacoides* Benth. *Rev Bras Cienc Farm* 2007;43(3):405-12.

75. Barbosa NR, Fischmann L, Talib LL, Gattaz WF. Inhibition of platelet phospholipase A2 activity by catuama extracts suggests antiinflammatory properties. *Phytother Res* 2004;18(11):942-4.

76. Viana AF, Maciel IS, Motta EM, Leal PC, Pianowski L, Campos MM et al. Antinociceptive activity of *Trichilia catigua* hydroalcoholic extract: new evidence on its dopaminergic effects. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2009 [Epub ahead of print]

***Apêndices***

## APÊNDICE A

### Constituintes da Catuama®

A Catuama® é um fitoterápico composto por quatro extratos de plantas: *Paullinia cupana* (guaraná – 125,0mg), *Trichilia catigua* (catuaba – 87,5mg), *Ptychopetalum olacoides* (muirapuama – 87,5mg) e *Zingiber officinalis* (gengibre – 10,0mg). Seus componentes são utilizados isoladamente por apresentarem efeitos analgésico, antibacteriano, cardiotônico, purgativo e vasorelaxante.

*Zingiber officinalis* é um componente da alimentação em diversos países, reconhecida mundialmente por suas propriedades anti-inflamatória, analgésica, antipirética, hipoglicemiante e antimicrobiana.<sup>52-54</sup> Possui ação anti-inflamatória e antitrombótica, uma vez que diminui os níveis séricos da prostaglandina E2 e do tromboxano B2. A diminuição da produção de mediadores inflamatórios como a ciclooxigenase-2 (COX-2) e o incremento dos mecanismos antioxidantes de defesa do hospedeiro também foram observados com o uso dessa planta.<sup>54-58</sup> Em estudo clínico controlado, a administração do extrato de *Z. officinalis* durante seis semanas reduziu moderadamente os sintomas associados à dor em casos de osteoartrite.<sup>52</sup>

*Paullinia cupana* é uma das espécies nativas mais conhecidas da biodiversidade da Amazônia brasileira, principalmente pelo seu valor econômico. O comércio e consumo dos produtos derivados da *P. cupana* estão expandindo-se por todo o mundo devido a suas propriedades estimulante, energética e antitrombótica (diminuição da síntese de tromboxano e da agregação plaquetária).<sup>59</sup> Efeitos gastroprotetores foram observados quando o extrato dessa planta foi testado em camundongos.<sup>60</sup> O uso crônico do extrato de *P. cupana* aumentou a capacidade física de camundongos submetidos a situações estressantes.<sup>61</sup>

Kennedy et al. (2004)<sup>62</sup> demonstraram em humanos os efeitos psicoativos da *P. cupana* por sua capacidade de aumentar o desempenho cognitivo em testes de atenção. Saponinas e taninos, polifenóis de origem vegetal, são substâncias presentes na planta com comprovada ação antioxidante.<sup>63</sup> Mattei et al. (1998)<sup>64</sup> sugeriram, baseados no conteúdo de saponinas e nas observações



de estudos em animais, que o extrato de *P. cupana* pode oferecer proteção contra o estresse físico ou psicológico e que o uso de uma dosagem crônica pode incrementar esse efeito.<sup>62,65</sup> Otobone et al. (2007)<sup>66</sup> demonstraram, em experimentos pré-clínicos, que um ou mais constituintes desse extrato exibem efeito antidepressivo. Mais testes são necessários para verificar qual componente exerce essa ação e o mecanismo envolvido.

*Ptychopetalum olacoides* é utilizada no tratamento de impotência sexual, distúrbios neuromusculares, reumatismo, resfriados, nevralgias, paralisias, doença de Parkinson, dispepsias, déficits da memória, depressão nervosa, estresse psicológico, condições físicas estafantes e como imunoestimulante.<sup>67-70</sup> Sua ação anticolinesterásica, bem como os efeitos antioxidante e neuroprotetor já foram estudados.<sup>71-73</sup> O extrato alcoólico da *P. olacoides* inibe a acetilcolinesterase em áreas relevantes para a atividade cognitiva, promovendo a recuperação da memória em camundongos adultos e velhos.<sup>69,71</sup> Também é capaz de aumentar a atividade mitocondrial e prevenir o acúmulo de radicais livres, apresentando propriedades neuroprotetoras.<sup>72</sup>

*Trichilia catigua* é comercializada em abundância no Brasil. Suas propriedades afrodisíaca e tonificante são popularmente conhecidas, embora as atividades analgésica, antiviral e antibiótica também sejam descritas. Essa planta tem sido utilizada no tratamento de distúrbios do sono, neurastenia, dificuldades de raciocínio, de concentração e em moléstias gástricas.<sup>25,28,70,74-75</sup> Barbosa et al. (2004)<sup>75</sup> constataram que a atividade da fosfolipase A2 em plaquetas foi totalmente inibida pelo extrato de *T. catigua*, indicando que esta substância natural pode ter propriedades anti-inflamatórias.

Campos et al. (2005)<sup>27</sup> e Viana et al. (2009)<sup>76</sup> observaram que o extrato de *T. catigua* apresenta ações antidepressiva e antinociceptiva. Os efeitos antinociceptivos parecem estar associados principalmente com a ativação do sistema dopaminérgico e, em menor grau, pela interação com a via opiácea.<sup>76</sup> O extrato de *T. catigua* pode representar uma opção terapêutica para o tratamento da depressão e doenças relacionadas, em situações onde a terapia clássica é ineficaz ou não é bem tolerada pelo paciente. Esse fitoterápico atua por meio de um mecanismo de ação semelhante ao dos antidepressivos tricíclicos disponíveis atualmente.<sup>27</sup>

## APÊNDICE B

### FICHA DE AVALIAÇÃO DOS SINTOMAS

Código

Nome do paciente: \_\_\_\_\_

Exame:    ( ) Inicial    ( ) 4 semanas    ( ) 8 semanas    ( ) 12 semanas

Data: \_\_\_\_\_

#### SINTOMAS

1. Sente a boca seca?    ( ) sim    ( ) não

2. Sofre de alteração no paladar?    ( ) sim    ( ) não

3. Quais sintomas apresenta? Há quanto tempo? \_\_\_\_\_

4. Localização:

( ) Ponta da língua    ( ) Dorso da língua    ( ) Borda da língua - ( ) E    ( ) D

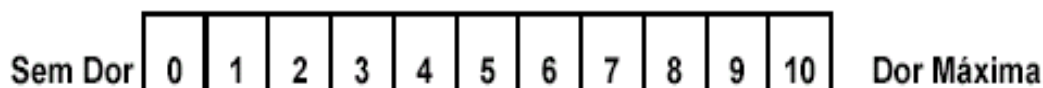
( ) Lábios - ( ) S    ( ) I    ( ) Mucosa jugal    ( ) Palato    ( ) Outro: \_\_\_\_\_

5. Horários de Manifestação:

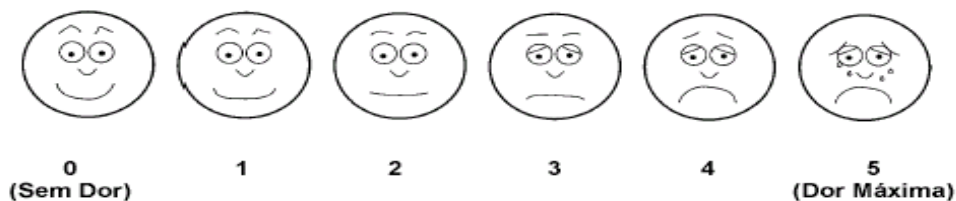
( ) Manhã    ( ) Meio-dia    ( ) Tarde    ( ) Noite

7. Apresenta os sintomas todos os dias?    ( ) sim    ( ) não

#### ESCALA VISUAL NUMÉRICA



#### ESCALA DE FACES



Após o início do tratamento:

Tolerou bem o uso do medicamento?    ( ) sim    ( ) não

Alterações observadas: \_\_\_\_\_

## APÊNDICE C

### FICHA DE EXAME DOS PACIENTES

Código

--

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO:**

Nome: \_\_\_\_\_

RG: \_\_\_\_\_

Raça: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_ CEP: \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_

Telefone: \_\_\_\_\_ Celular: \_\_\_\_\_

Data de nascimento: \_\_ \_\_ / \_\_ \_\_ / 19 \_\_ \_\_.

**ANAMNESE:**

1. História Médica:

---



---

2. Medicamentos que faz uso continuamente:

---



---

3. Tabagista ( ) Sim ( ) Não \_\_\_\_\_

4. Etilista ( ) Sim ( ) Não \_\_\_\_\_

5. Climatério ( ) Sim ( ) Não \_\_\_\_\_

**EXAME FÍSICO:**

1. Alterações na Mucosa Bucal:

---

2. Uso de próteses:

( ) Parcial ( ) superior ( ) Inferior

( ) Total ( ) superior ( ) Inferior

## APÊNDICE D

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

#### AOS VOLUNTÁRIOS DA PESQUISA

(Resolução CNS/MS 196/96)

Projeto

#### **AÇÃO DA CATUAMA® NA SINTOMATOLOGIA**

#### **DA SÍNDROME DA ARDÊNCIA BUCAL**

O senhor(a) está sendo convidado(a) a participar deste trabalho por apresentar os sintomas da Síndrome da Ardência Bucal (SAB). É importante que leia estas informações sobre o estudo e o seu papel nesta pesquisa. Deixamos claro que a sua participação não é obrigatória. A qualquer momento você pode desistir de participar e retirar seu consentimento sem qualquer restrição.

O objetivo desta pesquisa é avaliar o uso do fitoterápico Catuama® no alívio dos sintomas em pacientes com a Síndrome da Ardência Bucal.

Se o senhor(a) concordar em participar deste estudo, será convidado a realizar um exame clínico e nos descreverá a intensidade dos seus sintomas. Também será convidado a realizar um exame de coleta de saliva para verificarmos a quantidade de saliva produzida.

A participação no estudo inclui a ingestão de uma cápsula do fitoterápico Catuama®, que não possui efeitos colaterais, ou de uma substância placebo duas vezes ao dia, sempre antes das refeições (almoço e jantar) durante 8 semanas. Todos os pacientes serão examinados antes do início do experimento, 4, 8 e 12 semanas após. Qualquer efeito colateral observado pelo senhor(a) deve ser imediatamente informado aos pesquisadores pelo telefone informado.

Caso, através desta pesquisa, haja confirmação da eficácia da Catuama® no tratamento dos pacientes com SAB, os indivíduos que fizeram uso do placebo serão chamados para nova avaliação e tratamento com o fitoterápico em questão.

Entretanto, se o fármaco não apresentar ação no alívio dos sintomas da doença, os pacientes serão orientados a manter a mucosa hidratada por meio da ingestão de líquidos e a evitar o uso de alimentos condimentados e de bebidas com teor ácido que atuam como irritantes da mucosa bucal. Além disso, serão recomendados a evitar o consumo de fumo e álcool. O Sr. continuará em acompanhamento periódico no Serviço de Estomatologia e Prevenção do Câncer Bucomaxilofacial do Hospital São Lucas da PUCRS.

Pelo presente Termo de Consentimento, declaro que fui esclarecido, de forma detalhada, livre de qualquer constrangimento e obrigação, dos procedimentos a que serei submetido, eventuais desconfortos e benefícios do presente projeto de pesquisa, todos acima citados.

Fui igualmente informado:

- da garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida acerca dos procedimentos, benefícios e outros assuntos relacionados com a pesquisa;
- da liberdade de retirar meu consentimento a qualquer momento, e deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuação do meu acompanhamento e tratamento;
- da segurança que não serei identificado, e que se manterá o caráter confidencial das informações relacionadas com a minha privacidade;
- do compromisso de fornecer informação atualizada durante o estudo;

O pesquisador responsável por esse projeto é a Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Fernanda Gonçalves Salum, tendo este documento sido revisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia e do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul em 09/10/2009.

Para qualquer esclarecimento ou dúvidas, antes e durante a pesquisa, entre em contato com a pesquisadora responsável Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Fernanda Gonçalves Salum (51) 8182-9945 ou com a Mestranda Juliana Cassol Spanemberg (51) 8498-8370.

Eu, \_\_\_\_\_,  
declaro que, após ler as informações acima e estar suficientemente  
esclarecido(a) estou plenamente de acordo com a realização do estudo. Assim,  
autorizo minha participação no estudo.

DATA: \_\_\_\_\_.

ASSINATURA: \_\_\_\_\_.

R.G: \_\_\_\_\_.

FONE: \_\_\_\_\_.

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CONTATO: 3320-3345

***Anexos***

**ANEXO A****Carta de aceite do artigo de revisão*****ETIOLOGY AND THERAPEUTIC OF  
BURNING MOUTH SYNDROME - UN UPDATE*****Preview****From:** [j.newton@abdn.ac.uk](mailto:j.newton@abdn.ac.uk)**To:** [jcs.odonto@yahoo.com.br](mailto:jcs.odonto@yahoo.com.br)**CC:****Subject:** Gerodontology - Decision on Manuscript ID GER-09-RV-0135.R1**Body:** 06-Jan-2010

Dear Ms. Spanemberg:

It is a pleasure to accept your manuscript for publication in Gerodontology.

The manuscript now becomes the copyright of this journal. In accordance with accepted practice, the research findings reported in this paper must not appear in another publication before its publication in this journal.

If you have not already signed the Copyright Transfer Agreement and sent it, please go to the following website to print the form:

[www.wiley.com/go/ctaaglobal](http://www.wiley.com/go/ctaaglobal)

Please send a scanned copy of the Copyright Transfer Agreement to Rosemasni Siti Ab Hadi:

[srabhadi@wiley.com](mailto:srabhadi@wiley.com)

or the original to:

Wiley Services Singapore Pte Ltd  
600 North Bridge Road  
05-01 Parkview Square  
Singapore 188778  
Fax: +65 6511 8288

We will then edit your manuscript for style and send it to press; proofs should be with you in due course.

Thank you for this manuscript. We look forward to your continued contributions to the Journal.

Sincerely,  
Prof. James Newton  
Editor in Chief, Gerodontology  
[j.newton@abdn.ac.uk](mailto:j.newton@abdn.ac.uk)

**Date Sent:** 06-Jan-2010



**ANEXO B****Aprovação do Projeto na Comissão Científica e de Ética da FO- PUCRS***Comissão Científica e de Ética  
Faculdade da Odontologia da PUCRS*

---

**Porto Alegre 04 de setembro de 2009**

**O Projeto de: Dissertação**

**Protocolado sob n°:** 0039/09  
**Intitulado:** Ação da catuama na sintomatologia da síndrome da ardência bucal  
**Pesquisador Responsável:** Profa. Dra. Fernanda Gonçalves Salum  
**Pesquisadores Associados** Juliana Cassol Spanemberg  
**Nível:** Mestrado

Foi **aprovado** pela Comissão Científica e de Ética da Faculdade de Odontologia da PUCRS em *04 de setembro de 2009*.

*Este projeto deverá ser imediatamente encaminhado ao CEP/PUCRS*

**Prof. Dr. Eraldo Luiz Batista Júnior**  
Presidente da Comissão Científica e de Ética da  
Faculdade de Odontologia da PUCRS

**ANEXO C****Aprovação do projeto no Comitê de Ética em Pesquisa PUCRS**

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul  
PRÓ REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

OF.CEP-1316/09

Porto Alegre, 09 de outubro de 2009.

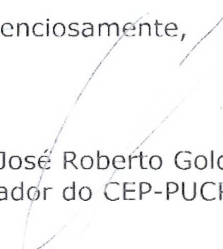
Senhora Pesquisadora,

O Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS apreciou e aprovou seu protocolo de pesquisa registro CEP 09/04817 intitulado **"Ação da Catuama® na sintomatologia da síndrome da ardência bucal"**.

Salientamos que seu estudo pode ser iniciado a partir desta data.

Os relatórios parciais e final deverão ser encaminhados a este CEP.

Atenciosamente,



Prof. Dr. José Roberto Goldim  
Coordenador do CEP-PUCRS

Ilma. Sra.  
Profa. Fernanda Gonçalves Salum  
Faculdade de Odontologia  
Nesta Universidade

**Campus Central**  
Av. Ipiranga, 6690 – 3º andar – CEP: 90610-000  
Sala 314 – Fone/Fax: (51) 3320-3345  
E-mail: cep@pucrs.br  
www.pucrs.br/prppg/cep

**ANEXO D****Ofício de doação do produto Catuama<sup>®</sup> pelo Laboratório Catarinense**

Joinville, 31 de julho de 2009.

**A/C Profa. Fernanda Salum**

Serviço de Estomatologia do Hospital São Lucas  
Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul  
Avenida Ipiranga 6690, sala 231  
90610-000 Porto Alegre, RS

Prezada Profa. Fernanda,

As 120 (cento e vinte) unidades do produto Catuama cápsulas solicitadas foram enviadas para a senhora hoje, dia 31 de julho de 2009 pela transportadora "Santo Anjo".

O produto Catuama foi doado para a realização da sua pesquisa na Síndrome da Ardência Bucal. Todos os produtos são do mesmo lote 16476, com fabricação em outubro de 2008 e validade até outubro de 2011.

Gostaria de acrescentar ainda que guardamos aqui no Laboratório Catarinense 10 (dez) unidades deste mesmo lote como Referência Futura.

Após o término do estudo, gostaríamos de receber uma cópia do relatório final para nossos arquivos.

Estamos à disposição para ajudá-la no sucesso de seu estudo.

Atenciosamente,



Dr. Luc Raes  
Diretor Científico  
Laboratório Catarinense S.A.



**Laboratório  
Catarinense S.A.**

Dr. João Colín, 1053 - América  
1471 3451 9000 Fax 1471 3451 9090  
CEP 89204-001 Joinville - SC  
[www.labcat.com.br](http://www.labcat.com.br)