

CLONAZEPAM NA SÍNDROME DA BOCA ARDENTE: QUAL A EVIDÊNCIA?

CLONAZEPAM FOR BURNING MOUTH SYNDROME: WHAT IS THE EVIDENCE?

Autores:

Rita Sá Esteves¹, José Marques¹, Teresa Camurça²

RESUMO

Introdução: A síndrome da boca ardente (SBA) é uma patologia complexa que se caracteriza por dor ou desconforto crônicos da cavidade oral, sem qualquer lesão identificável que a justifique. A sua fisiopatologia é, ainda, incerta. Alguns estudos têm sugerido o benefício do clonazepam no tratamento da SBA. Assim, o objetivo deste estudo é determinar a evidência existente acerca da eficácia do clonazepam na remissão dos sintomas da SBA primária.

Métodos: Em abril de 2020 foi realizada uma pesquisa bibliográfica de normas de orientação clínica, meta-análises (MA), revisões sistemáticas (RS) e ensaios clínicos aleatorizados (ECA) indexados na *National Guideline Clearinghouse*, *MEDLINE/PubMed* e *The Cochrane Library*, publicados entre 01/01/2010 e 24/04/2020, em língua portuguesa, inglesa e espanhola, utilizando os termos MeSH “clonazepam” e “burning mouth syndrome”. Para a atribuição da força de recomendação (FR) e do nível de evidência foi utilizada a escala *Strength of Recommendation Taxonomy* da *American Academy of Family Physicians*.

Resultados: Obtiveram-se 37 artigos, dos quais seis cumpriam os critérios de inclusão (três RS, uma MA e dois ECA). Globalmente, os estudos pareceram mostrar que o clonazepam é eficaz na remissão dos sintomas em doentes com SBA primária, sendo de uma forma geral, superior ao placebo.

Discussão: Os estudos mostram que o clonazepam é eficaz na remissão da sintomatologia da SBA primária, sendo geralmente superior ao placebo. ECA futuros são necessários para esclarecer qual a dose e o modo de administração preferencial do clonazepam, bem como a duração ideal de tratamento para se conseguir uma melhor relação risco-benefício nestes doentes.

Conclusão: Concluiu-se que o clonazepam poderá ser efetivo no tratamento da sintomatologia da SBA, com uma FR B.

Palavras-chave: clonazepam; síndrome da boca ardente

ABSTRACT

Introduction: Burning mouth syndrome (BMS) is a complex disorder characterized by chronic sensation of pain or discomfort of the oral cavity, without any visible anomalies justifying these symptoms. The pathophysiology of this disease remains unclear. Previous studies have suggested that clonazepam might be beneficial in treating BMS. The objective of this study is to determine the evidence of the efficacy of clonazepam in the treatment of primary BMS's symptoms.

Methods: In April 2020, we conducted a research of guidelines, meta-analysis (MA), systematic reviews (SR) and randomized controlled trials (RCT) in *National Guideline Clearinghouse*, *MEDLINE/PubMed* and *The Cochrane Library*, published between 01/01/2010 and 24/04/2020, in portuguese, english and spanish, using the MeSH terms “clonazepam” and “burning mouth syndrome”. To rate the quality of a study and the strength of a recommendation, we used the scale *Strength of Recommendation Taxonomy of the American Academy of Family Physicians*.

Results: In total, 37 potentially relevant papers were identified and six met the inclusion criteria: three SR, one MA and two RCT. Overall, the studies seem to show that clonazepam is effective in the treatment of primary BMS's symptoms.

Discussion: The studies included indicate that clonazepam is effective in the remission of primary BMS's symptoms, generally being superior to placebo. Future RCT are needed to clarify if there is a preferred dose and mode of administration, as well as duration that allows the greatest benefit with the least risk of adverse effects.

Conclusion: Clonazepam may be effective in the treatment of primary BMS's symptoms with a strength of recommendation B.

Keywords: clonazepam; burning mouth syndrome

1. Médico(a) Interno(a) de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, USF Viseu-Cidade, ACeS Dão Lafões

2. Assistente em Medicina Geral e Familiar, USF Viseu-Cidade, ACeS Dão Lafões

INTRODUÇÃO

A síndrome da boca ardente (SBA) é uma patologia complexa que se caracteriza por dor ou desconforto crônicos da cavidade oral, sem qualquer lesão identificável que a justifique.^{1,3} A prevalência da SBA na população geral varia entre 2,5% e 5,1%, sendo muitas vezes subdiagnosticada.¹ É, no entanto, uma patologia que acomete majoritariamente mulheres pós-menopáusicas, chegando a prevalência a 14% neste grupo.^{1,4}

A sintomatologia de apresentação é variável, mas frequentemente incapacitante e com repercussões importantes na qualidade de vida dos doentes. Pode incluir sensação de dor, ardor ou prurido, em qualquer parte da mucosa oral, mas mais frequentemente na língua, palato duro e lábios, e alterações do paladar, nomeadamente sensação de paladar azedo ou metálico.^{1,4} Pode, também, manifestar-se como sensação de secura da boca, apesar da produção salivar não estar geralmente alterada.^{2,3} A dor tipicamente alivia no período diurno, ao comer e beber, piorando ao falar.¹

Foram já reportados diversos fatores precipitantes da doença, incluindo deficiências nutricionais, processos infecciosos orais, lesões dentárias, xerostomia, neuropatias periféricas e fatores psicológicos, nomeadamente ansiedade e depressão.²⁻⁶

A SBA pode ser classificada em dois tipos: SBA primária, na qual não há qualquer causa orgânica, quer local ou sistémica, e SBA secundária, com origem noutras causas patológicas, locais ou sistémicas.¹

A fisiopatologia da SBA primária ainda é incerta. Os recetores periféricos *Gamma Aminobutyric Acid* (GABA) parecem desempenhar um papel importante na patogénese da doença, dado serem recetores intensamente expressados nas fibras nervosas e a sua ativação alterar a sensibilidade mecânica destas fibras. Por isso, as benzodiazepinas, reconhecidos agonistas dos recetores GABA, foram propostas como tratamento da SBA.¹ Vários estudos já foram realizados no sentido de avaliar a eficácia do clonazepam no tratamento da SBA, dado que este em particular exerce o efeito típico das benzodiazepinas, tendo simultaneamente propriedades ansiolíticas e anticonvulsivantes.^{1,4}

Esta é, portanto, uma patologia que pode causar muita ansiedade ao médico que com ela se depara, atendendo aos sintomas inespecíficos com que geralmente se apresenta, o conhecimento limitado acerca da sua patogénese e à falta de orientações clínicas acerca do seu tratamento eficaz.³

Esta revisão pretende determinar a evidência existente acerca da eficácia do clonazepam na remissão de sintomas da SBA primária.

MÉTODOS

Em abril de 2020 foi realizada uma pesquisa bibliográfica de normas de orientação clínica, meta-análises (MA), revisões sistemáticas (RS) e ensaios clínicos aleatorizados (ECA) indexados na *MEDLINE/PubMed*, *The Cochrane Library* e *National Guideline Clearinghouse*, publicados entre 1 de janeiro de 2010 e 24 de abril de 2020, em língua portuguesa, inglesa e espanhola, utilizando os seguintes termos *MeSH*: “clonazepam” e “burning mouth syndrome”.

Os critérios de inclusão utilizados nesta revisão foram definidos segundo o modelo PICO: População – doentes com SBA primária; Intervenção – tratamento com clonazepam; Controlo – ausência de tratamento; *Outcome* – efeito nos sintomas da SBA. Foram excluídos estudos que comparavam clonazepam com outros tratamentos não farmacológicos e estudos realizados em doentes com sintomas semelhantes aos da SBA, em contexto de outras patologias. Por último, excluíram-se ainda estudos não aleatorizados, bem como estudos duplicados.

A seleção dos trabalhos pelo título e resumo foi efetuada por todos os autores. Os artigos selecionados para leitura integral foram lidos por, pelo menos, dois dos autores, para decidir a sua inclusão, em caso de dúvida.

A avaliação final da qualidade e nível de evidência dos artigos incluídos foi discutida e decidida por consenso entre todos os autores.

Foi utilizada a escala *Strength of Recommendation Taxonomy* (SORT) da *American Academy of Family Physicians* para atribuição de níveis de evidência (NE) e forças de recomendação (FR).

RESULTADOS

Utilizando os termos de pesquisa nas bases de dados previamente indicadas foram encontrados 37 artigos, dos quais 26 foram excluídos após leitura dos títulos e resumos. Resultou, assim, um total de 11 artigos para avaliação por leitura integral. Desta leitura integral resultou a exclusão de mais cinco artigos por disparidade do tema e/ou objetivos ou por não estarem de acordo com os critérios de inclusão definidos. No final obtiveram-se seis artigos integrados e avaliados pelos autores nesta revisão: três RS, uma MA e dois ECA. (Figura 1).

O resumo do corpo de evidência encontra-se explanado nos Quadros I a III.

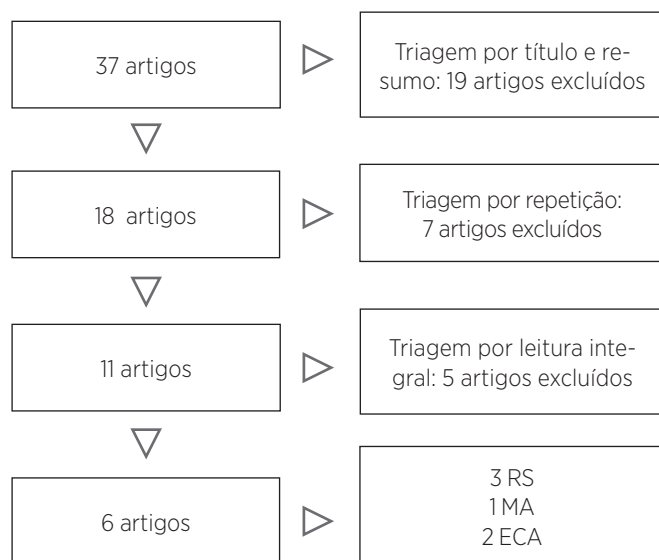


Figura 1. Fluxograma da seleção de artigos.

Legenda: ECA – ensaio clínico aleatorizado; MA – meta-análise; RS – revisão sistemática.

1. Meta-análise

1.1 Ciu e colaboradores (2016)¹

A meta-análise de Ciu e colaboradores¹ (Quadro I), publicada em 2016, teve como objetivo investigar a eficácia do clonazepam no tratamento da SBA. Foram incluídos cinco estudos nesta meta-análise, dos quais três ECA e dois estudos caso-controle ($n = 195$). A qualidade dos cinco artigos foi avaliada pelo sistema de análise *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), tendo todos os artigos incluídos sido classificados como tendo qualidade moderada a elevada. Assim, poderá atribuir-se NE 1 pela escala SORT.

Quadro I. Meta-análise de Ciu e colaboradores (2016).¹

| Referência | População | Forma de administração | Dosagem | Resultados | Conclusão | NE |
|--|-------------------------------------|------------------------|-------------------|--|--|----|
| Woda et al, 1998 ⁸ | 25 sob clonazepam | Tópica | 1 a 3 mg/dia | Melhoria sintomática a longo prazo ($p < 0,05$) | O clonazepam é eficaz na remissão de sintomas em doentes com SBA, tanto a curto como a longo prazo, e tanto por administração sistêmica como tópica. | 1 |
| Gremeau-Richard et al, 2004 ⁷ | 48 (24 sob clonazepam e 24 placebo) | Tópica | 3 mg/dia | Melhoria sintomática a curto prazo ($p < 0,05$) | | |
| Rivera Campillo et al, 2010 ³ | 66 (33 sob clonazepam e 33 placebo) | Tópica | 0,5 a 2 mg/dia | Melhoria sintomática a curto prazo ($p < 0,05$) e a longo prazo ($p < 0,05$) | | |
| Amos et al, 2011 ⁹ | 36 sob clonazepam | Sistêmica | 0,5 a 2,25 mg/dia | Melhoria sintomática a longo prazo ($p < 0,05$) | | |
| Heckmann et al, 2012 ⁴ | 20 (10 sob clonazepam e 10 placebo) | Sistêmica | 0,5 mg/dia | Melhoria sintomática a curto prazo ($p < 0,05$) | | |

Legenda: NE – nível de evidência; SBA – síndrome da boca ardente.

Todos os doentes incluídos nestes estudos tinham SBA primária. A duração de intervenção variou entre duas semanas a 29 meses, pelo que se dividiu a duração da intervenção em dois grupos: curto prazo (≤ 10 semanas) e longo prazo (> 10 semanas). O clonazepam foi atribuído de duas formas diferentes: forma sistêmica (comprimidos deglutidos via oral), $n = 56$, e forma tópica (comprimidos dissolvidos na boca durante três minutos, após os quais o comprimido era descartado), $n = 139$.

Verificou-se que o clonazepam é eficaz no controlo dos sintomas da SBA a curto prazo ($p < 0,05$). O efeito do clonazepam a longo prazo na sintomatologia da SBA foi avaliado em três dos estudos (um ECA e dois estudos caso-controle), tendo-se verificado que o clonazepam tende a aliviar os sintomas da SBA ($p < 0,05$).

Foi realizada uma análise para verificar se a forma de administração afetava a eficácia do clonazepam no tratamento da SBA. A meta-análise de dois ECA em que o clonazepam foi administrado na forma tópica demonstrou a eficácia deste modo de administração na remissão de sintomas ($p < 0,05$). A administração sistêmica do clonazepam foi usada em dois estudos: um ECA e um estudo caso-controle, tendo-se verificado também, uma redução significativa da sintomatologia da SBA com esta forma de administração ($p < 0,05$). A dose do clonazepam usada nos cinco estudos não foi consistente: em três dos estudos a dose foi subindo gradualmente dentro de certos limites (0,5 a 3 mg/dia) e pareceu ser eficaz. No entanto, um dos estudos concluiu que a relação dose-efeito no clonazepam na SBA é bastante complexa.

2. Revisões sistemáticas

2.1 McMillan e colaboradores (2016)²

A RS de *McMillan* e colaboradores² (Quadro II), publicada em 2016, teve como objetivo determinar a eficácia e segurança de qualquer intervenção, comparativamente com a ausência dela (placebo), no alívio de sintomas e na alteração da qualidade de vida, paladar e sensação de secura, em doentes com SBA. Nesta RS foram incluídos 23 ECA que analisavam um grande número de intervenções, no entanto apenas três destes estudos ($n = 131$) abordavam o uso de clonazepam no tratamento da SBA. Estes três artigos apresentavam elevado risco de viés, pelo que fornecem evidência de baixa qualidade na comparação das benzodiazepinas com placebo.

Os *outcomes* primários avaliados nesta RS foram o alívio sintomático e a mudança na qualidade de vida. Os três estudos ($n = 131$) avaliaram o alívio sintomático a curto prazo (até três meses) do clonazepam comparativamente a placebo, sendo que em dois deles ($n = 111$) foi usado clonazepam tópico. Verificou-se uma melhoria sintomática com clonazepam tópico relativamente a placebo, a curto prazo ($p < 0,00001$). Apenas um estudo avaliou o alívio sintomático com clonazepam tópico comparativamente a placebo ($n = 66$) a longo prazo (três a seis meses), tendo verificado alívio de sintomas com esta benzodiazepina ($p < 0,00001$). Um dos estudos ($n = 20$) avaliou a melhoria sintomática com clonazepam sistémico relativamente a placebo, não tendo sido encontradas diferenças significativas a curto prazo ($p = 1,00$). Um dos estudos avaliou a evolução da depressão (como marcador de qualidade de vida) ($n = 20$), não tendo encontrado diferença a curto prazo, entre doentes tratados com clonazepam sistémico e placebo ($p = 0,60$). Nenhum estudo incluído avaliou a mudança da qualidade de vida (ou seus marcadores) a longo prazo.

Os *outcomes* secundários avaliados foram a alteração no paladar, sensação de secura da boca e efeitos adversos. Um dos estudos ($n = 20$) comparou clonazepam sistémico com placebo, não tendo verificado diferenças, a curto prazo, no paladar ($p = 0,35$). Nenhum dos estudos avaliou a mudança no paladar a longo prazo nem a mudança da sensação de secura, quer a curto quer a longo prazo. Dois estudos ($n = 111$) compararam clonazepam tópico com placebo, não havendo diferença significativa da sonolência como efeito adverso ($p = 0,09$). Um destes dois estudos ($n = 45$) verificou também ausência de diferença entre o clonazepam tópico e placebo, relativamente aos efeitos adversos como sensação de boca seca e comportamento eufórico ($p = 0,49$).

2.2 Buchanan e colaboradores (2010)⁶

A RS de *Buchanan* e colaboradores⁶ (Quadro II), publicada em 2010, teve como objetivo determinar os efeitos dos tratamentos utilizados na SBA. Nesta RS foram incluídos 15 estudos (RS, ECA e estudos observacionais), dos quais dois analisavam a eficácia do clonazepam no alívio da sintomatologia da SBA. Ambos os estudos eram RS e remetiam a um ECA⁷ ($n = 48$) que comparava clonazepam tópico com placebo. Neste ECA a intervenção consistiu em 1 mg de clonazepam tópico três vezes ao dia, comparativamente a placebo, durante 14 dias.

O *outcome* primário avaliado nesta RS foi o alívio sintomático nos doentes com SBA. Nestas duas RS, que remetiam ao mesmo ECA, verificou-se que o clonazepam tópico reduziu a sintomatologia nos doentes com SBA comparativamente a placebo ($p = 0,03$).

O *outcome* secundário avaliado nesta RS era relativo aos efeitos adversos dos tratamentos usados na SBA. Não se encontrou diferença significativa entre clonazepam e placebo ($p > 0,05$) no que refere a efeitos adversos, nomeadamente sonolência, aumento da sensação de ardor na cavidade oral, sensação de secura da boca e euforia.

2.3 Liu e colaboradores (2018)⁵

A RS de *Liu* e colaboradores⁵ (Quadro II), publicada em 2018, teve como objetivo determinar a eficácia das várias intervenções usadas na SBA. Nesta RS foram incluídos 22 ECA, no entanto apenas três destes estudos ($n = 131$) abordavam o uso de clonazepam no tratamento da SBA.

O *outcome* primário avaliado na RS foi a melhoria da dor e sensação de ardor em doentes com SBA. Os três estudos avaliaram este *outcome*. Dois dos estudos compararam clonazepam tópico (num deles, 1 mg dissolvido na boca durante três minutos, três vezes por dia, durante 14 dias, $n = 45$;⁷ no outro, 0,5 mg dissolvido na boca, durante três minutos e depois descartado, até quatro comprimidos por dia, durante seis meses, $n = 66$)³ com placebo, verificando-se uma redução significativa na dor e sensação de ardor em doentes com SBA (no primeiro, $p = 0,014$ e no segundo, $p < 0,05$). O terceiro estudo, com clonazepam sistémico (0,5 mg por dia durante nove semanas, $n = 20$), também verificou uma redução significativa na dor em doentes com SBA ($p = 0,011$).⁴

O *outcome* secundário avaliado foi a melhoria de outros sintomas da SBA para além da dor. Apenas um dos estudos avaliou este parâmetro ($n = 20$), não tendo encontrado diferença significativa no alívio de outros sintomas para além da dor, nomeadamente alteração no paladar ($p = 0,83$) e no fluxo salivar ($p = 0,06$), entre o grupo sujeito a clonazepam sistémico e o grupo placebo.⁴

Quadro II. Revisões sistemáticas.

| Referências | Métodos | Intervenção | Resultados | Conclusão | NE |
|-----------------------------------|---|--|---|--|----|
| McMillan et al, 2016 ² | 23 estudos (ECA), três comparando clonazepam vs placebo ($n = 131$) | Clonazepam tópico, 3 mg/dia, duas semanas ($n = 45$); clonazepam tópico, 0,5 a 2 mg/dia, seis meses ($n = 66$); clonazepam sistêmico, 0,5 mg/dia, nove semanas ($n = 20$) | <p>Outcomes primários:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Melhoria sintomática a curto prazo: verificada com clonazepam tópico ($MD = -1,89$; $IC\ 95\%: -2,19$ a $-1,59$; $p < 0,00001$) em dois estudos ($n = 111$) e não verificada com clonazepam sistêmico ($MD = -1,00$; $IC\ 95\%: -3,11$ a $1,11$; $p = 0,35$) em um estudo ($n = 20$) - Melhoria da qualidade de vida: $MD = -0,20$; $IC\ 95\%: -0,95$ a $0,55$; $p = 0,60$; avaliado em apenas um dos estudos ($n = 20$) <p>Outcomes secundários:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alteração do paladar: $MD = -1,00$; $IC\ 95\%: -3,11$ a $1,11$; $p = 0,35$, avaliado apenas num dos estudos ($n = 20$) - Alteração da sensação de segura: não foi avaliada - Efeitos adversos: sonolência, $RR\ 2,71$; $IC\ 95\%: 0,84$ a $8,74$; $p = 0,09$, avaliado em dois estudos ($n = 111$); sensação de boca seca e comportamento eufórico, $RR\ 3,00$; $IC\ 95\%: 0,13$ a $70,16$; $p = 0,49$, avaliado num estudo ($n = 45$) | Apesar de haver benefício no alívio sintomático com clonazepam tópico a curto prazo, não há evidência suficiente para suportar ou refutar a utilização do clonazepam no tratamento da SBA. | 2 |
| Buchanan et al, 2010 ⁶ | 15 estudos (RS, ECA, estudos observacionais), dos quais dois comparando clonazepam vs placebo, remetendo ao mesmo ECA ⁷ ($n = 48$) | Clonazepam tópico, 1 mg mantido na boca durante 3 minutos e depois descartado, <i>tid</i> , 14 dias | <p>Outcome primário:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Melhoria sintomática: verificada com clonazepam tópico comparativamente a placebo ($p = 0,03$) <p>Outcome secundário:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Efeitos adversos: não se encontrou diferença significativa na sua frequência entre o grupo sob clonazepam e o grupo placebo ($p > 0,05$) | O clonazepam tópico (1 mg <i>tid</i>) foi eficaz na redução da sintomatologia em doentes com SBA após 14 dias | 2 |
| Liu et al, 2018 ⁵ | 22 estudos (ECA), dos quais três comparando clonazepam vs placebo $n = 131$ | Clonazepam tópico, 1 mg dissolvido na boca durante 3 minutos, <i>tid</i> , 14 dias ($n = 45$); clonazepam tópico, 0,5 mg dissolvido na boca durante 3 minutos e depois descartado, até <i>qid</i> , 6 meses ($n = 66$); clonazepam sistêmico, 0,5 mg/dia, 9 semanas ($n = 20$) | <p>Outcome primário:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Melhoria sintomática da dor: verificada com clonazepam tópico (um ECA com $n = 45$, $p = 0,014$; um ECA com $n = 66$, $p < 0,05$) e sistêmico (um ECA com $n = 20$, $p = 0,011$) comparativamente a placebo <p>Outcome secundário:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Melhoria de sintomas relacionados com paladar e fluxo salivar: não se verificou diferença significativa entre clonazepam sistêmico e placebo ($n = 20$, $p = 0,83$ para a alteração do paladar e $p = 0,06$ para alteração do fluxo salivar) | O clonazepam, tanto via tópica como sistêmica, é eficaz na redução dos sintomas de dor na SBA comparativamente a placebo. | 2 |

Legenda: ECA – ensaios clínicos aleatorizados; IC – intervalo de confiança; MD – diferença das médias; n – número; NE – nível de evidência; RR – risco relativo; RS – revisão sistemática; SBA – síndrome da boca ardente; *tid* – três vezes por dia; vs – versus.

3. Ensaios clínicos aleatorizados

3.1 Heckmann e colaboradores (2012)⁴

O ECA de Heckmann e colaboradores⁴ (Quadro III), publicado em 2012, teve como objetivo determinar a eficácia do clonazepam no tratamento da SBA. Foi realizado um ensaio duplamente cego e foram incluídos 20 doentes com SBA primária que foram, de forma aleatória, distribuídos por dois grupos: um submetido à toma de 0,5 mg/dia via oral ($n = 10$) de clonazepam e outro submetido à toma de placebo ($n = 10$).

A intervenção durou nove semanas.

Os parâmetros avaliados incluíam a alteração da dor como outcome primário e a alteração do fluxo salivar e do paladar como *outcomes* secundários.

Verificou-se que houve uma melhoria significativa da dor nos doentes a receber clonazepam, comparativamente ao grupo placebo ($p < 0,001$). Não se verificaram diferenças significativas relativamente à alteração do paladar ($p = 0,83$) ou do fluxo salivar ($p = 0,06$).

Quadro III. Ensaios clínicos aleatorizados

| Referências | Métodos | Intervenção | Resultados | Conclusão | NE |
|--|-------------------------------------|-------------|--|--|----|
| <i>Heckmann et al, 2012⁴</i> | 20 (10 sob clonazepam e 10 placebo) | Sistêmica | Outcome primário: - Melhoria da dor no grupo tratado com clonazepam vs placebo ($p < 0,001$) Outcome secundário: - Sem alteração do paladar ($p = 0,83$) nem do fluxo salivar entre os dois grupos ($p = 0,06$) | O clonazepam via sistêmica reduz a dor em doentes com SBA. | 2 |
| <i>Rivera Campillo et al, 2010³</i> | 66 (33 sob clonazepam e 33 placebo) | Tópica | Melhoria da dor no grupo tratado com clonazepam vs placebo ($p < 0,05$, tanto no fim do 1º como do 6º mês) | O clonazepam via tópica reduz a dor em doentes com SBA. | 2 |

Legenda: NE – nível de evidência; SBA – síndrome da boca ardente; vs – versus.

Os autores concluíram que o clonazepam possui um efeito positivo na redução da dor em doentes com SBA.

3.2 Rivera Campillo e colaboradores (2010)³

O ECA de Rivera Campillo e colaboradores³ (Quadro III), publicado em 2010, teve como objetivo avaliar a resposta dos doentes com SBA ao clonazepam tópico. Foi feito um ensaio duplamente cego e foram incluídos 66 doentes, 33 receberam tratamento com clonazepam e 33 receberam placebo. O grupo tratado com clonazepam recebeu comprimidos de 0,5 mg, com indicação para toma aquando do aparecimento de sintomas, até quatro vezes por dia (máximo 2 mg/dia). Os comprimidos deveriam ser dissolvidos na boca durante três minutos e depois descartados. Os sintomas foram avaliados após um e seis meses do início do tratamento.

Verificou-se que após um mês de tratamento houve uma redução significativa na dor sentida pelos doentes com SBA tratados com clonazepam, relativamente ao grupo placebo ($p < 0,05$). Aos seis meses de tratamento, o grupo tratado com clonazepam tinha também uma redução significativa da dor, comparativamente ao grupo placebo ($p < 0,05$).

Os autores concluíram que o clonazepam de aplicação tópica parece reduzir significativamente a dor na SBA.

DISCUSSÃO

De uma forma geral, os estudos parecem mostrar que o clonazepam (tanto em aplicação tópica como sistêmica) é eficaz na remissão da sintomatologia da SBA primária, sendo superior ao placebo. O clonazepam de administração tópica mostrou ser eficaz na remissão de sintomas dos doentes com SBA em todos os estudos incluídos em que foi avaliado: na MA

de Ciu,¹ nas RS de McMillan,² de Buchanan⁶ e de Liu,⁵ assim como no ECA de Rivera Campillo.³ Já a forma de administração sistêmica do clonazepam mostrou ser eficaz na remissão dos sintomas da SBA na MA de Ciu,¹ na RS de Liu⁵ e no ECA de Heckmann,⁴ mas não na RS de McMillan.²

O único estudo que concluiu não haver evidência suficiente para fazer recomendações acerca do uso de clonazepam no tratamento da SBA foi a RS de McMillan.² Esta RS verificou que o clonazepam tópico é mais eficaz que o placebo a curto prazo, no entanto não conseguiu verificar o mesmo com o clonazepam sistêmico. Tratou-se, no entanto, de uma conclusão retirada de três estudos com poucos participantes e com elevado risco de viés.

Verifica-se, todavia, que os ECA realizados acerca deste tema são muito escassos, e, de uma forma geral, pouco recentes. São ainda, na sua maioria, heterogêneos em relação ao tempo da intervenção, à dose, à forma de administração do fármaco e ao tamanho da amostra.

A evidência é, assim, ainda pouco consistente, sendo importante neste sentido a realização de mais ECA, idealmente com um maior número de participantes e mais homogêneos (nomeadamente em relação aos tamanhos amostrais, duração do tratamento, doses e modos de administração), no sentido de perceber qual a dose e o modo de administração preferencial do clonazepam, bem como a duração ideal de tratamento para se conseguir uma melhor relação risco-benefício nestes doentes.

CONCLUSÃO

De acordo com o corpo de evidências analisado nesta revisão, conclui-se que o clonazepam poderá ser efetivo no tratamento da sintomatologia da SBA com uma FR B.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1- Cui Y, Xu H, Chen FM, Liu JL, Jiang L, Zhou Y, *et al.* Efficacy evaluation of clonazepam for symptom remission in burning mouth syndrome: a meta-analysis. *Oral Dis.* 2016;22(6):503-11.
- 2- McMillan R, Forssell H, Buchanan JAG, Glenny AM, Weldon JC, Zakrzewska JM. Interventions for treating burning mouth syndrome. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2016(11).
- 3- Rodríguez de Rivera Campillo E, López-López J, Chimenos-Küstner E. Response to topical clonazepam in patients with burning mouth syndrome: a clinical study. *Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol.* 2010;49(1):19-29.
- 4- Heckmann SM, Kirchner E, Grushka M, Wichmann MG, Hummel T. A double-blind study on clonazepam in patients with burning mouth syndrome. *Laryngoscope.* 2012;122(4):813-6.
- 5- Liu YF, Kim Y, Yoo T, Han P, Inman JC. Burning mouth syndrome: a systematic review of treatments. *Oral Dis.* 2018;24(3):325-34.
- 6- Buchanan JA, Zakrzewska JM. Burning mouth syndrome. *BMJ Clin Evid.* 2010;07:1301.
- 7- 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.
- 8- Woda A, Navez ML, Picard P, Gremeau C, Pichard-Leandri E. A possible therapeutic solution for stomatodynia (burning mouth syndrome). *J Orofac Pain.* 1998;12(4):272-8.
- 9- Amos K, Yeoh SC, Farah CS. Combined topical and systemic clonazepam therapy for the management of burning mouth syndrome: a retrospective pilot study. *J Orofac Pain.* 2011;25(2):125-30.

CONFLITOS DE INTERESSE:

Os autores declaram não existir qualquer conflito de interesse no âmbito do estudo desenvolvido.

CORRESPONDÊNCIA:

Rita Alexandra Romão Sá Esteves
ritasaesteves@hotmail.com

RECEBIDO: 03 de agosto de 2020 | ACEITE: 17 de novembro de 2020