

**UNIVERSIDADE PAULISTA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA**

**DULOXETINA: UMA NOVA ABORDAGEM PARA A  
NOCICEPÇÃO DA HIPERSENSIBILIDADE DENTINÁRIA  
EM RATOS COM COMPORTAMENTO DEPRESSIVO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Paulista – UNIP, para obtenção do título de Doutor em Odontologia.

**MARCELO RIBEIRO BERGAMINI**

**SÃO PAULO**

**2019**

**UNIVERSIDADE PAULISTA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA**

**DULOXETINA: UMA NOVA ABORDAGEM PARA A  
NOCICEPÇÃO DA HIPERSENSIBILIDADE DENTINÁRIA  
EM RATOS COM COMPORTAMENTO DEPRESSIVO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Paulista – UNIP, para obtenção do título de Doutor em Odontologia, sob orientação da Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Cintia Helena Coury Saraceni.

**MARCELO RIBEIRO BERGAMINI**

**SÃO PAULO**

**2019**

Bergamini, Marcelo Ribeiro.

Duloxetina: uma nova abordagem para nocicepção da hipersensibilidade dentinária em ratos com comportamento depressivo / Marcelo Ribeiro Bergamini. - 2019.

17 f. : il. + CD-ROM.

Tese de Doutorado apresentada Programa de Pós-Graduação em Odontologia, São Paulo, 2019.

Área de concentração: Clínica Odontológica - Dentística.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Cintia Helena Coury Saraceni.

1. Hipersensibilidade dentinária.
  2. Depressão.
  3. Duloxetina.
  4. Nocicepção.
  5. Ratos.
- I. Saraceni, Cintia Helena Coury (orientadora).  
II. Título.

**MARCELO RIBEIRO BERGAMINI**

**DULOXETINA: UMA NOVA ABORDAGEM PARA A  
NOCICEPÇÃO DA HIPERSENSIBILIDADE DENTINÁRIA  
EM RATOS COM COMPORTAMENTO DEPRESSIVO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Paulista – UNIP, para obtenção do título de Doutor em Odontologia.

Aprovado em:

**BANCA EXAMINADORA**

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  
Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Elizabeth Teodorov  
Universidade de São Paulo – USP

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  
Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Esther Lopes Ricci Adari Camargo  
Universidade Presbiteriana Mackenzie

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  
Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Ivana Barbosa Suffredini  
Universidade Paulista – UNIP

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  
Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Maria Martha Bernardi  
Universidade Paulista – UNIP

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  
Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Cintia Helena Coury Saraceni  
Universidade Paulista – UNIP

## DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho ao meu filho, **Marcelo**, que é a razão do meu viver.

Agradeço à minha esposa, **Ariene**, por compreenderem minha ausência em algumas situações e por me incentivarem em tudo que me proponho a fazer.

Aos meus pais, **Marta e Marco**, que sempre me incentivaram a lutar para alcançar meus objetivos e que através de seus exemplos, sempre me ensinaram verdadeiras lições de vida.

À vocês, todo o meu amor.

## **AGRADECIMENTOS**

À Prof.<sup>a</sup> Cintia Helena Coury Saraceni, pelo incentivo constante, dedicação e orientação na realização deste trabalho, pela confiança na minha capacidade, pela amizade e pela agradável convivência durante todos estes anos.

À Prof.<sup>a</sup> Maria Martha Bernardi, pela dedicação e orientação na realização deste trabalho e por todos os anos de aprendizado.

À Faculdade de Odontologia da Universidade Paulista - UNIP, da qual tenho muito orgulho de fazer parte por tantos anos e por me oferecer a oportunidade de realizar o Doutorado.

À Michelle Sanchez, mais uma vez por toda a sua ajuda no laboratório.

À Wilton Pereira dos Santos, mais uma vez por toda sua ajuda no Biotério.

À todos os professores e colegas do Programa de Doutorado, por todos esses anos de ensinamentos e companheirismo, sem vocês esse trabalho não seria possível, especialmente à Paula Rodrigues e Fernanda Kabadayan.

À Juliana Ratcow, por toda a paciência e dedicação durante esse período e todos da secretaria do Programa de Doutorado.

"O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) -  
Código de Financiamento 001

"This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) -  
Finance Code 001"

“O homem pretende ser imortal e para isso defende princípios efêmeros. Um dia, inexoravelmente, descobrirá que para ser imortal deverá defender princípios absolutos. Neste dia, morrerá para a carne, efêmera, e viverá para o espírito, eterno. Será imortal”.

Dr. Celso Charuri

## RESUMO

A duloxetina é uma droga antidepressiva que atua como inibidora de recaptação de serotonina e noradrenalina e que tem sido indicada para o tratamento de dores crônicas. A hipótese desse estudo é que o uso desta droga em baixa dose, poderia contribuir para a diminuição da resposta nociceptiva relacionada à hipersensibilidade dentinária, doença altamente prevalente na clínica odontológica. O objetivo deste estudo foi avaliar a ação da duloxetina em ratos com hipersensibilidade dentária submetidos à comportamento depressivo.

Método: 40 Ratos machos adultos foram divididos em 5 grupos ( $n_{total} = 40/n_{grupo} = 8$ ). Durante 30 dias, os animais dos grupos E (erosão) receberam solução isotônica (Gatorade® - pH=2,7) *ad libitum* para induzir erosão e hipersensibilidade dentinária (HD). Os demais receberam água (W). Os animais dos grupos D (depressão) foram induzidos à depressão por meio do modelo de Estresse Crônico Moderado Imprevisível (ECMI). Divisão de Grupos: W= Água; E=Erosão; D = depressão; DDu= depressão + duloxetina; EDDu = erosão + depressão + duloxetina. A Duloxetina (Du) foi administrada na dose de 5 mg/kg, via gavagem, durante os 30 dias. O peso corporal foi medido semanalmente. Após 30 dias, foram realizados em todos os animais: teste de HD; teste de campo aberto; teste de transição claro / escuro e teste de natação forçada. Após eutanásia, as mandíbulas foram coletadas para análise da superfície dentária dos molares em microscopia eletrônica de varredura (MEV). Resultados: Os animais do grupo EDDu apresentaram menores escores de HD comparados aos do grupo E; o teste de campo aberto mostrou não mostrou comportamento ansioso; o teste de natação forçada comprovou o estado depressivo dos animais do grupo D, Deu e EDDu. Conclusões: nossos resultados mostram que o tratamento com duloxetina foi capaz de reduzir a resposta nociceptiva relativa à HD, mas não atuou no comportamento depressivo.

Palavras-chave: Hipersensibilidade dentinária. Depressão. Antidepressivo. Resposta nociceptiva.

## ABSTRACT

Duloxetine is a serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor antidepressant drug that has been indicated for the treatment of chronic pain. The hypothesis of this study is that the use of this low-dose drug could contribute to the decrease of nociceptive response related to dentin hypersensitivity, a disease highly prevalent in the dental clinic. The aim of this study was to evaluate the action of duloxetine in dental hypersensitive rats submitted to depressive behavior.

**Method:** 40 Adult male rats were divided into 5 groups (total = 40 / group = 8). For 30 days, animals from groups E (erosion) received isotonic solution (GatoradeR - pH = 2.7) ad libitum to induce erosion and dentin hypersensitivity (HD). The others received water (W). The animals of groups D (depression) were induced to depression by means of the Unpredictable Moderate Chronic Stress (UMCS) model. Group Division: W = Water; E = erosion; D = depression; DDU = depression + duloxetine; EDDU = erosion + depression + duloxetine. Duloxetine (Du) was administered at a dose of 5 mg / kg via gavage for 30 days. Body weight was measured weekly. After 30 days, were performed in all animals: HD test; open field test; light / dark transition test and forced swimming test. After euthanasia, the mandibles were collected for analysis of the molar tooth surface by scanning electron microscopy (SEM).

**Results:** The animals of the EDDU group had lower HD scores compared to the group E; The open field test showed no anxious behavior; The forced swimming test proved the depressive state of the animals of group D, Deu and EDDU.

**Conclusions:** These results show that duloxetine treatment was able to reduce HD-related nociceptive response, but did not affect depressive behavior.

**Keywords:** Dentin hypersensitivity. Depression. Antidepressant. Nociceptive behavioral response. Forced swimming test.

## **SUMÁRIO**

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>10</b>
<b>2 CONCLUSÃO.....</b>	<b>14</b>
<b>REFERÊNCIAS DA INTRODUÇÃO.....</b>	<b>15</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A hipersensibilidade dentinária (HD) pode ser definida como uma dor aguda e curta que surge da dentina exposta em resposta a estímulos térmicos, táticos, osmóticos ou químicos. Esses estímulos são produzidos pela ingestão de bebidas quentes, frias ou ácidas, contato com alimentos ácidos, escovação dos dentes, como pode ser causado por lesões cervicais não-cariosas (Dowell & Addy, 1983).

A teoria mais amplamente aceita para explicar a dor que resulta da hipersensibilidade dentinária é a Teoria Hidrodinâmica (Brännström, 1963). Esta teoria baseia-se no movimento do fluido dentinário que, por sua vez, excita os mecanorreceptores na periferia da polpa. A prevalência, distribuição e apresentação da hipersensibilidade dentinária foram relatadas em muitos estudos (Scaramucci, 2013; Rees, 2004; West, 2013). Diferenças nessas características têm sido atribuídas a diferentes populações de pacientes, hábitos e dietas.

Na clínica odontológica observa-se pacientes com erosão que relatam hipersensibilidade dentinária, apesar de receberem diferentes protocolos clínicos já consagrados para tratamento da HD, mas nem sempre relatam resolução total da dor, o que sugere haver outras implicações que podem perpetuar o estado doloroso, como alterações emocionais ou qualidade do \relacionamento profissional-paciente.

Poucos são os estudos multi-disciplinares que comprovam essa correlação. Bergamini et al., 2014, validaram modelo para indução de erosão e HD em ratos, por meio de ingestão de uma solução isotônica (Gatorade®, sabor limão, pH-2.7) por 30 dias e, ainda, avaliaram a interferência do estresse na HD (Bergamini et al., 2017). Comprovaram que há um aumento no grau de ansiedade em ratos com HD e ainda, que ratos estressados apresentam maior sensibilidade à dor dentinária que ratos normais.

Barbosa et al., em 2017, avaliaram a influência da depressão na resposta nociceptiva de ratos induzidos à depressão por meio do modelo de estresse crônico moderado e imprevisível (ECMI). A depressão potencializou a resposta nociceptiva à hipersensibilidade dentinária, concomitante ao aumento dos níveis plasmáticos de corticosterona. Além disso, os animais deprimidos apresentaram

neuroinflamação no córtex frontal e no hipotálamo e diminuição da área do hipocampo da expressão da GFAP, que são as principais anormalidades relatadas em estudos de imagem estrutural de pacientes com depressão. Bem como em 2018, Abreu et al. concluíram que o tratamento com fluoxetina reduziu a resposta nociceptiva para HD em ratos com depressão.

A depressão é uma das principais doenças humanas, cerca de 350 milhões, de pessoas de acordo com a Organização Mundial de Saúde. No entanto, a depressão é amplamente não diagnosticada e tratada devido ao estigma, falta de terapias eficazes e recursos inadequados de saúde mental. A depressão é caracterizada por alterações no humor e função cognitiva e pensamentos recorrentes de morte ou suicídio, com uma incidência ao longo da vida de 15 a 25% (Smith, 2014). O termo Transtorno Depressivo Maior (TDM), alude a uma síndrome resultante de condições heterogêneas, de etiologia complexa, provavelmente mesclando fatores biológicos, psíquicos e sociais. TDM tem enormes repercussões para o indivíduo e a sociedade, sendo muitas vezes incapacitante e acarretando piora da qualidade de vida. Em 2020, estima-se que a TDM será a segunda causa de incapacitação no mundo, perdendo apenas para as doenças cardiovasculares (Torrance N. et al., 2006). Os medicamentos empregados no tratamento da depressão, ou seja os antidepressivos, foram descobertos na década de 50 e tornaram-se um importante recurso clínico para o tratamento da TDM (Stahl, et al 1998). Estes medicamentos agem bloqueando a recaptura das monoaminas ou inibindo sua enzima de degradação, a MAO. O tratamento com este último grupo exige atenção médica pois ao inibirem a MAO de forma permanente, se torna necessário adotar dieta pobre em tiramina, aminoácido precursor de catecolaminas, de modo a evitar uma crise hipertensiva potencialmente fatal (Himmelhoch et al, 1995). Assim, de uma forma ampla, os antidepressivos são classificados em tricíclicos (inibidores da recaptura de neoradrenergina e serotonina), inibidores seletivos da recaptura de serotonina( IRSSs) e inibidores seletivos de noradrenalina e serotonina (ISRSN).

Todos estes medicamentos tem como resultado final o desenvolvimento de subsensibilidade de receptores pré-sinápticos de serotonina e/ou noradrenalina, efeito este que melhora a neurotransmissão das monaminas e reduz a depressão.

Evidências sugerem que a inflamação pode desempenhar um papel na fisiopatologia do TDM. Meta-análise mostra níveis sanguíneos mais altos de citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) e interleucina-6 (IL-6), em pacientes depressivos sem drogas comparados com controles saudáveis (Dowlati et al., 2010).

A dor crônica é associada com ansiedade, depressão e disfunção cognitiva. (Usdin and Dimitrov, 2016). A percepção da dor pode variar individualmente. Comportamentos emocionais positivos e motivados podem ativar o sistema de inibição central da dor no corpo, que controla o estímulo da dor da periferia através da liberação de endorfinas pelo sistema nervoso central.

A serotonina e a noradrenalina são conhecidas como mediadores principais dos mecanismos analgésicos endógenos nas vias descendentes da dor, (Leventhal L., et al 2007), e isso poderia explicar as propriedades moduladoras da dor. Também foi demonstrado que a modulação cognitiva da dor está relacionada à ativação de várias áreas pré-frontais: córtex pré-frontal dorsolateral, córtex pré-frontal ventrolateral e córtex cingulado anterior e que o efeito final dos IRSRs resulta em um aumento de serotonina e norepinefrina nessas regiões. efeito esta correlacionado com a recaptação destes mediadores na fenda sináptica, (Jones CK et al, 2005). Os antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) e da serotonina/noradrenalina (ISRSN) surgiram como alternativa para os pacientes que apresentam alterações clínicas ou efeitos colaterais (Papakostas et al, 2007). Esses antidepressivos agem inibindo especificamente a recaptação de serotonina e ou noradrenalina, sendo representados pelas seguintes medicações: duloxetina, fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina e citalopram. Não há efeitos colaterais anticolinérgicos ou toxicidade cardíaca. Além disso, a maioria dos efeitos colaterais é imediata e de curta duração, com desenvolvimento de tolerância; isso leva a uma melhor aceitação do tratamento em longo prazo. Tratamentos antidepressivos buscam aumentar as neurotransmissões serotoninérgicas e noradrenérgicas. A capacidade de ligação da duloxetina a serotonina e ao transportador de norepinefrina mostra uma potência 100 vezes maior em comparação com outro SNRI, a venlafaxina (Onuçu, 2015).

A duloxetina, um inibidor de recaptação de serotonina e noradrenalina, é uma droga antidepressiva bem conhecida (Woojin Kim, 2017), A duloxetina é um

potente inibidor da serotonina (5HT) e da recaptação de norepinefrina com fraca inibição da recaptação da dopamina (Bymaster FP, et al 2001), tem uma afinidade muito baixa para outros receptores neurotransmissores, incluindo receptores adrenérgicos, muscarínicos, histamínicos H1, dopaminérgicos D2, 5HT1A, 5HT1D e Receptores 5HT2C e receptores opioides, (Bymaster FP, et al 2005). No entanto, também é considerado eficaz contra vários tipos de dor, como dor na fibromialgia (Sultan, 2008), dor no joelho com osteoartrite (Chappell, 2009), e dor lombar crônica (Skljarevski, 2010). Além disso, a Food and Drug Administration (FDA) dos EUA também aprovou o uso de duloxetina para dor neuropática periférica diabética (McIntyre, 2008). Com relação ao mecanismo pelo qual os antidepressivos aliviam a dor, a serotonina e a noradrenalina, aumentadas por suas ações inibidoras da recaptura, podem potencializar o controle endógeno da dor via sistema inibitório da dor descendente, contribuindo para o aparecimento de efeitos (Kobayashi, 2018). Recentemente, os inibidores da recaptação de serotonina-noradrenalina (ISRNs) entraram no campo dos adjuvantes analgésicos, devido ao seu efeito modulador nas vias da dor e seu efeito antinociceptivo (Deepak P, 2011). A duloxetina requer proteção que impeça sua degradação no ambiente ácido do estômago. A formulação utilizada impede isso, mas permite sua rápida absorção no pH do intestino delgado. Seguindo- se à administração oral, a duloxetina é bem absorvida, tendo um tempo médio para alcançar a concentração máxima no plasma de seis horas após a ingestão.

Martín-Hernández et al., 2019 observaram em ratos com estresse crônico moderado tratados com antidepressivos mostraram uma melhora do tônus monoaminérgico, sendo a desipramina e a duloxetina mais influentes do que o escitalopram sobre os elementos noradrenérgicos e tendo o efeito antidepressivo na transmissão serotoninérgica. Enteshari-Moghaddam et al., 2019 puderam comprovar a redução da dor de pacientes com osteoartrite, com o uso da duloxetina desde o inicio do tratamento.

O presente estudo teve como objetivo avaliar o uso do cloridrato de duloxetina como tratamento alternativo para a redução da resposta nociceptiva frente à dor decorrente da hipersensibilidade dentinária, em ratos deprimidos pelo modelo de depressão por exposição crônica a estímulos estressores moderados e imprevisíveis (ECMI).

## 2 CONCLUSÃO

Os presentes resultados mostram que o tratamento com duloxetina reduziu a exacerbação da resposta nociceptiva da hipersensibilidade dentinária associada à ECMI. Este efeito foi atribuído ao efeito antinociceptivo via serotonina e propriedades anti-inflamatórias da duloxetina. No teste de nado forçado não foi observado o comportamento depressivo. A falta de ganho de peso corporal está relacionado aos efeitos supressores do apetite desse fármaco.

## REFERÊNCIAS DA INTRODUÇÃO

Abreu MGC, Melo RG, Kabadayan F, Bernardi MM, Ciaramicoli MT, Saraceni CHC. Resposta nociceptiva de ratos com hipersensibilidade dentinária induzidos à depressão e tratados com fluoxetina. *Braz Oral Res* 2018;32(suppl 2) 172

Barbosa F. M., Cabral D., Kabadayan, F. , Bondan E. F., Martins M. F. M., Kirsten T. B., Bonamin L. V., Queiroz-Hazarbassanov N., Bernardi M. M. , Saraceni C. H. C. Depressive behavior induced by unpredictable chronic mild stress increases dentin hypersensitivity in rats. *Archives of Oral Biology* 80 (2017) 164–174

Bergamini, M. R., Bernardi, M. M., Sufredini, I., Ciaramicoli, M., Ko- dama, R., Kabadayan, F., & Saraceni, C. C. (2014). Dentin hyper- sensitivity induces anxiety and increases corticosterone serum lev- els in rats. *Life Sciences*, 98(2), 96–102. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2014.01.004>.

Bergamini, M., Kabadayan, F., Bernardi, M., Suffredini, I., Ciarami- coli, M., Kodama, R., & Saraceni, C. (2016). Stress and its role in the dentin hypersensitivity in rats. *Archives of Oral Biology*, 73, 151–160. <http://dx.doi.org/10.1016/j.archoralbio.2016.10.007>

Brannstrom M, Astrom A. The hydrodynamics of the dentine; its possible relationship to dentinal pain. *Int Dent J* 1972;22(2):219–27.

Bymaster F P, Dreshfield-Ahmad LJ, Threlkeld PG, Shaw JL, Thompson L, Nelson DL, et al. Comparative affinity of duloxetine and venlafaxine for serotonin and norepinephrine transporters in vitro and in vivo, human serotonin receptor subtypes, and other neuronal recep- tors. *Neuropsychopharmacology* 2001;25: 871–880.

Bymaster F P, Lee TC, Knadler MP, Detke MJ, Iyengar S. The dual transporter inhibitor duloxetine: a review of its preclinical pharmacology, pharmacokinetic profile, and clinical results in depres- sion. *Curr Pharm Des* 2005;11:1475–1493.

Chappell, A.S.; Ossanna, M.J.; Liu-Seifert, H.; Iyengar, S.; Skljarevski, V.; Li, L.C.; Bennett, R.M.; Collins, H. Duloxetine, a centrally acting analgesic, in the treatment of patients with osteoarthritis knee pain: A 13-week, randomized, placebo-controlled trial. *Pain* 2009, 146, 253–260. [CrossRef] [PubMed]

D'Aquila, P. S., Brain, P., & Willner, P. (1994). Effects of chronic mild stress on performance in Behavioural tests relevant to anxiety and depression. *Physiology and Behavior*, 56(5), 861–867. [http://dx.doi.org/10.1016/0031-9384\(94\)90316-6](http://dx.doi.org/10.1016/0031-9384(94)90316-6).

Deepak P, Kumar TN. Duloxetine-parmacological aspects. *Int J Biol Med Res*. 2011;2:589–592.

Dowell, P., Addy, M., 1983. Dentine hypersensitivity – A review. Aetiology, symptoms and theories of pain production. *Journal of Clinical Periodontology* 10 (4), 341–350.

Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry* 2010;67:446–57.

Himmelhoch JM. Monoamine oxidase inhibitors. In: Kaplan HI, Sadock BJ, editors. *Comprehensive textbook of psychiatry*. 6th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995. p. 2038-56

Jones C K, Peters SC, Shannon HE. Efficacy of duloxetine, a potent and balanced serotonergic and noradrenergic reuptake inhibitor, in inflammatory and acute pain models in rodents. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005;312:726–732.

Leventhal L, Smith V, Hornby G, Andree TH, Brandt MR, Rogers KE. Differential and synergistic effects of selective norepinephrine and serotonin reuptake inhibitors in rodent models of pain. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007;320:1178–1185.

Martín-Hernández, D., Tendilla-Beltrán, H., Madrigal, J.L.M., García-Bueno B., Leza J C. Chronic Mild Stress Alters Kynurenone Pathways Changing the Glutamate Neurotransmission in Frontal Cortex of Rats. *Molecular Neurobiology* (2019) 56: 490.

McIntyre, R.S.; Panjwani, Z.D.; Nguyen, H.T.; Woldeyohannes, H.O.; Alsuwaidan, M.; Soczynska, J.K.; Lourenco, M.T.; Konarski, J.Z.; Kennedy, S.H. The hepatic safety profile of duloxetine: A review. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2008, 4, 281–285. [CrossRef] [PubMed]

Kobayashi, Y, Nagashima, W., Tokura, T., Yoshida, K., Umemura, E., Miyauchi, T., ... Ozaki, N. (2017). Duloxetine Plasma Concentrations and Its Effectiveness in the Treatment of Nonorganic Chronic Pain in the Orofacial Region. *Clinical Neuropharmacology*, 40(4), 163–168.

Papakostas GI, Thase ME, Fava M, Nelson JC, Shelton RC (2007) Are antidepressant drugs that combine serotonergic and noradrenergic mechanisms of action more effective than the selective serotonin reuptake inhibitors in treating major depressive disorder? A meta-analysis of studies of newer agents. *Biol Psychiatry* 62:1217–1227.

Onuțu AH. Duloxetine, an antidepressant with analgesic properties – a preliminary analysis. *Rom J Anaesth Intensive Care*. 2015 Oct; 22(2): 123–128.

Rees JS, Addy M (2004) A cross-sectional study of buccal cervical sensitivity in UK general dental practice and a summary review of prevalence studies. *Int J Dent Hyg* 2:64–69

Scaramucci, T., de Almeida Anfe, T. E., da Silva Ferreira, S., Frias, A. C., & Sobral, M. A. P. (2013). Investigation of the prevalence, clinical features, and risk factors of dentin hypersensitivity in a selected Brazilian population. *Clinical Oral Investigations*, 18(2), 651–657.

Skljarevski, V.; Desaiah, D.; Liu-Seifert, H.; Zhang, Q.; Chappell, A.S.; Detke, M.J.; Iyengar, S.; Atkinson, J.H.; Backonja, M. Efficacy and safety of duloxetine in patients with chronic low back pain. *Spine* 2010, 35, E578–E585. [CrossRef] [PubMed]

Stahl SM. Basic psychopharmacology of antidepressants, part 1:Antidepressants have seven distinct mechanisms of action. *J Clin Psychiatry*. 1998;59 Suppl4:5–14. Review. PubMed PMID: 9554316.

Sultan, A.; Gaskell, H.; Derry, S.; Moore, R.A. Duloxetine for painful diabetic neuropathy and fibromyalgia pain: Systematic review of randomised trials. *BMC Neurol*. 2008, 8, 29. [CrossRef] [PubMed]

Smith, K. (2014). Mental health: A world of depression. *Nature*, 515(7526), 180–181.

Torrance N, Smith BH, Bennett MI, Lee AJ. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. *J Pain*. 2006;7(4):281-9.

Usdin, T. B. and Dimitrov, E. L. The Effects of Extended Pain on Behavior: Recent Progress The Neuroscientist 2016, Vol. 22(5) 521– 533

West NX, Sanz M, Lussi A, Bartlett D, Bouchard P, Bourgeois D. Prevalence of dentine hypersensitivity and study of associated factors: a European population-based cross-sectional study. *J Dent* 2013;41:841–851.