

U. PORTO



FACULDADE DE
MEDICINA DENTÁRIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

“Síndrome da Boca Ardente – etiologia e abordagem terapêutica”

Ana Rita de Sousa Gonçalves Zão

Porto 2014

Unidade Curricular:

Monografia de investigação ou relatório de atividade clínica

ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

“Síndrome da Boca Ardente – etiologia e abordagem terapêutica”

Ana Rita de Sousa Gonçalves Zão

Autora: Ana Rita de Sousa Gonçalves Zão

Aluna do 5º Ano do Mestrado Integrado em Medicina Dentária

Contacto: anaritazao@gmail.com

Orientador: Prof. Doutor Pedro de Sousa Gomes

Professor Auxiliar da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto

Agradecimentos

Agradeço a todos que tornaram possível a realização deste trabalho e que fizeram parte deste ciclo de 5anos que agora encerra. Foram várias as pessoas e deixo aqui o meu obrigado a todas elas, mas devo um obrigado especial àqueles que estiveram sempre presentes, nos momentos bons e menos bons. Agradeço todos os sorrisos, lágrimas, desabafos, risos e momentos partilhados.

Devo sem dúvida um agradecimento especial aos meus pais, por todo o amor, carinho, apoio e compreensão que demonstram todos os dias. Obrigada pela paciência desmedida e preocupação constante, principalmente nas alturas mais difíceis. Foram a alavanca para alcançar a alegria de chegar ao destino projectado. A eles devo tudo o que sou e serei.

Ao meu orientador, Professor Doutor Pedro de Sousa Gomes, o meu grande obrigado pela permanente e generosa disponibilidade demonstrada ao longo deste período. Agradeço também todo o apoio prestado e conhecimento transmitido, aliados a uma tranquilidade singular, fundamentais para a realização deste trabalho.

Não posso deixar de agradecer a todos os meus amigos que me acompanharam e apoiaram ao longo deste percurso. Obrigada por acreditarem em mim e por me fazerem acreditar.

“Vamos lá então juntos recitar
Este belo acordo que nos vai ligar
Juro pela vida nunca me trair
Juro pela vida sempre resistir
Juro pela vida nunca obedecer
A qualquer vontade fora do meu ser
Juro pela vida sempre acreditar
No poder sagrado que nos faz amar
Juro pela vida sempre contrapor
O valor da festa contra o tédio em vigor
Juro pela vida todo me entregar
À paixão do jogo do corpo e do criar
Radical radical radical
Hei-de ser no agir, no pensar
Só na luta há festa só na luta há gozo
Para ter um destino aventureiro
Eis o Graal, nosso Graal
O mundo é nosso vamos a ele
O mundo é nosso não há que ter medo
O mundo é nosso vamos com ele brincar.”

Mão Morta

Lista de Abreviaturas:

BMS – *Burning Mouth Syndrome* (Síndrome da Boca Ardente)

CGRP - *calcitonin gene-related peptide* (peptídeo relacionado com o gene da calcitonina)

g – Gramas

GABA – Ácido gama-aminobutírico

IASP - *International Association for the Study of Pain* (Associação Internacional para o Estudo da Dor)

IgA – Imunoglobulina A

IgG – Imunoglobulina G

IgM- Imunoglobulina M

J/cm² – Joule por cm²

J/ponto- Joule por ponto de incidência

mg – Miligramas

mW- Megawatt

nm – Nanómetros

SBA – Síndrome da Boca Ardente

TNF – Fator de necrose tumoral

VAS- *Visual Analogue Scale* (Escala Visual Analógica)

ÍNDICE

RESUMO	1
Palavras chave:	1
ABSTRACT	2
Key-words:	2
INTRODUÇÃO	3
MATERIAIS E MÉTODOS	6
DISCUSSÃO.....	7
Etiologia	7
Factores Locais.....	7
Factores sistémicos	9
Factores psicológicos	10
Factores neuropáticos.....	11
Diagnóstico	12
Terapêutica.....	13
CONCLUSÕES.....	20
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	22
ANEXOS.....	27
ANEXO I	28
ANEXO II	29
ANEXO III.....	30
ANEXO IV.....	31

RESUMO

A Síndrome da Boca Ardente (SBA) é uma doença crónica orofacial, bastante complexa, que se caracteriza, clinicamente, por uma ardência da mucosa da cavidade oral. A população predominantemente afetada é do sexo feminino, no período pós-menopáusico. A etiologia desta condição permanece ainda incerta, mas há um consenso crescente quanto a uma possível etiologia neuropática. O diagnóstico desta síndrome é complexo, sendo frequentemente realizado um diagnóstico de exclusão. Contudo, torna-se importante distinguir as diferentes formas de SBA, primária ou secundária, de modo a otimizar a abordagem terapêutica, para melhorar a qualidade de vida dos pacientes afetados. A terapêutica da SBA primária é complexa e variável não existindo nenhum protocolo estabelecido e consensual quanto à abordagem do paciente. A terapêutica da SBA secundária é bastante intuitiva e fácil de executar, bastando eliminar o agente causal.

Assim, o objetivo desta monografia assiste na realização de uma análise crítica da literatura científica que aborda esta síndrome, compilando essa informação numa revisão bibliográfica que possa vir a ajudar a perceber a etiologia e evolução, e ainda, propor uma abordagem terapêutica desta síndrome, visando a melhoria da qualidade de vida dos pacientes afetados.

Palavras chave: Síndrome da Boca Ardente; etiologia; terapêutica; diagnóstico; diagnóstico diferencial

ABSTRACT

The Burning Mouth Syndrome (BMS) is a complex orofacial chronic disease that is clinically characterized by a burning sensation of the oral mucosa. The affected population is predominantly female in the postmenopausal period. The etiology of this condition remains uncertain, but there is a growing consensus about a possible neuropathic etiology. The diagnosis of this syndrome is complex, often carried by a diagnosis of exclusion. However, it is important to distinguish the different forms of BMS: primary or secondary, in order to optimize the therapeutic approach to improve the quality of life of affected patients. The primary BMS therapy is complex and variable and there is no established protocol and consensus regarding the management of affected individuals. The treatment of secondary SBA is quite intuitive and easy to run, consisting in the removal of the causative agent.

The aim of this article is a critical analysis of the scientific literature concerning this syndrome, compiling this information on a literature review that might help to understand the etiology and evolution, and also propose a therapeutic approach of this syndrome in order to improve quality of life of affected patients.

Key-words: Burning mouth syndrome; etiology; management; diagnosis; differential diagnosis.

INTRODUÇÃO

Segundo *Neville (2009)*, a Síndrome da Boca Ardente (SBA) trata-se de uma disestesia que é relatada pelos pacientes como uma ardência da mucosa oral, e que não está associada a qualquer alteração clínica da mucosa oral.(1)

A SBA foi descrita pela primeira vez em meados do século XIX, sendo que no início do século XX foi caracterizada por *Butlin e Oppenheim* como glossodinia. (2) No entanto, ao longo dos anos, vários termos foram usados para a descrever esta condição, tais como: glossopirose, disestesia oral, ferida na língua, estomatodinia e estomatopirose. (3)

A *International Association for the Study of Pain (IASP)* identifica a síndrome como uma “identidade nosológica distinta”, caracterizada por “ardência bucal contínua ou dor similar, na ausência de qualquer alteração na mucosa oral” (*Merskey and Bugduk, 1994*). (4)

Em 2004, a *International Headache Society* categorizou pela primeira vez a síndrome como uma “doença distinta”, tendo também definido a SBA como “uma sensação de ardência intraoral em que não há nenhuma causa médica ou dentária que possa ser encontrada.” (5)

Dando uma definição mais atual e abrangente, podemos dizer que a SBA trata-se de uma doença crônica, benigna, de afecção orofacial, e de etiologia idiopática. Como qualquer síndrome, temos características clínicas que nos permitem a sua identificação. A primeira é definida como “Tríade sintomática”, a qual inclui dor incessante proveniente da mucosa oral, disgeusia e xerostomia. Outra característica desta síndrome é o fato de não haver qualquer lesão, ou causa orodentária identificável, que possa ser atribuída às alterações orais referenciadas. (6) Apesar de serem características clínicas distintas e independentes, estas não podem ser dissociadas para o diagnóstico de SBA. Contudo, nem todos os pacientes apresentam a tríade sintomática. Cerca de 46-67% dos pacientes referem sensação de boca seca (*Gorsky et al., 1987; Grushka, 1987; Bergdahl and Bergdahl, 1999*), enquanto 70% apresentam o paladar alterado (disgeusia) (*Main and Basker, 1983; Grushka, 1987; Lamey and Lamb, 1988; Eli e al, 1994; Svensson and Kaaber, 1995*). (6)

Segundo *Grushka*, 63% dos pacientes com dor apresentam também xerostomia, 60% queixam-se de sabor metálico e 35% exibem uma percepção do paladar alterado.(7)

Explorando os diferentes sintomas desta síndrome, verifica-se que a dor é o sintoma cardinal. Esta é geralmente descrita como uma sensação de ardência prolongada, havendo também sensações descritas como queimadura, dormência e formiguelo.(8)

Segundo os estudos levados a cabo por *Grushka; Epstein; Gorsky (2002)*, aos autores relatam que, em mais de metade dos pacientes com a síndrome, o início da dor é espontâneo sem que nenhum fator a despolete. No entanto, um terço dos pacientes relaciona a altura do início dos sintomas com um procedimento dentário, doença recente ou alguma medicação. (9) Quando a sensação de ardência oral começa, habitualmente persiste por muitos anos, independentemente da natureza do início da dor, sem qualquer período de cessação ou remissão. (7) Caracterizando mais pormenorizadamente a dor, verifica-se que ocorre, frequentemente em mais que um local na cavidade oral, sendo geralmente bilateral. Os locais mais envolvidos são os dois terços anteriores do dorso da língua, a parte anterior do palato duro e a mucosa do lábio inferior. (5, 8) *Van der Waal (1990)*, afirma que o lábio superior e a região alveolar mandibular também podem ser afetados, embora de forma menos frequente. Já a mucosa jugal e o pavimento da boca estão raramente envolvidos. (8)

A SBA pode ser classificada em dois grupos: SBA primária (essencial ou idiopática) ou SBA secundária. A SBA primária, considerada a verdadeira, engloba a sintomatologia típica desta síndrome em que não se verificam quaisquer achados clínicos e laboratoriais que possam ser explicativos da síndrome. Já na SBA secundária, o paciente refere, entre outros, ardência bucal, sendo esta resultado de achados clínicos, como lesões na cavidade oral, administração de fármacos, doenças sistémicas, entre outros.(10, 11)

A análise das características e sintomas deve ser realizada com bastante cuidado, e se possível com recurso a outros meios de diagnóstico. No entanto, sabe-se que o diagnóstico da SBA primária é de exclusão. Assim sendo, o diagnóstico desta síndrome torna-se difícil e demorado, levando a um atraso na instituição de terapêuticas de alívio.(10, 11) Segundo *Neville (2009)*, as mulheres são o género mais afetado por esta síndrome, sendo a incidência 4 a 7 vezes superior, comparativamente com o sexo masculino. *Basker et al., Grushka e Lipton et al.* também analisaram a incidência desta síndrome comparativamente ao género e defendem que existe um rácio mulher/homem de 7:1. (1, 6)

De salientar que esta síndrome manifesta-se mais no sexo feminino, principalmente mulheres que se encontram no período pós-menopausa. Cerca de mais de 90% dos pacientes são mulheres no período pós-menopausa, em que o início da síndrome ocorre no período perimenopáusic, entre os 3 anos antes e os 12 anos após o início da menopausa.(5) Para além da faixa etária referenciada, a SBA manifesta-se sobretudo em adultos e nos idosos, sendo que o intervalo de idades vai desde os 38 aos 78 anos, sucedendo que a ocorrência antes dos 30 anos é rara.(6)

Assim, esta revisão visa a realização de uma análise crítica da literatura científica que aborda esta síndrome, compilando essa informação numa revisão bibliográfica que permita a compreensão da etiologia, evolução, bem como a abordagem terapêutica na SBA, visando a melhoria da qualidade de vida dos pacientes afectados.

MATERIAIS E MÉTODOS

Para a elaboração deste trabalho recorreu-se à pesquisa de artigos na base de dados PubMed, tendo-se usado para a pesquisa as seguintes palavras-chave: “burning mouth syndrome”, “etiology”, “treatment”. Não foi colocado nenhum tipo de limite a nível de anos, contudo as línguas escolhidas foram o português, inglês e espanhol.

No universo de artigos pesquisados, usaram-se 73, publicados entre 1931 e 2013. Considerou-se pertinente a não colocação de um limite temporal, para deste modo obter uma evolução dos conhecimentos adquiridos sobre a síndrome ao longo do tempo.

DISCUSSÃO

Apesar de ser uma síndrome extensamente estudada, a etiologia da SBA continua a ser essencialmente desconhecida. Têm sido apresentadas diversas hipóteses propostas, apesar da sua utilidade limitada, uma vez que permitem a caracterização da etiologia apenas a pequenos grupos de pacientes. Para uma fácil abordagem das diversas hipóteses propõe-se a sua divisão e análise em grupos. (9)

Etiologia

Factores Locais

Klasser, Fischer e Epstein (2008), consideram importante incluir todos aqueles fatores que apresentem algum efeito irritante nas mucosas, sendo que esses podem ser tanto químicos, mecânicos ou biológicos.(12) Neste contexto, *Mock e Chugh (2010)*, defendem que a causa mais comum é a irritação local, nomeadamente devido a próteses mal ajustadas ou a restaurações mal adaptadas. (13) *Gao et al. (2009)*, consideram que o uso de colutórios mais agressivos para a mucosa bem como alimentos ácidos podem levar a uma irritação generalizada da mucosa oral, bem como ao desenvolvimento de reações de hipersensibilidade. Defendem também que os hábitos parafuncionais, como o mordiscar da bochecha ou da língua, podem gerar um desconforto mas, neste caso, localizado, com aspeto clínico particular e que podem mimetizar os sintomas característicos da SBA.(14)

A avaliação dos hábitos parafuncionais ou certos “tiques” é também corroborada por *Klasser, Fischer e Epstein (2008)*. Para além disso, estes autores defendem também que as reações alérgicas têm um papel fundamental na etiologia da SBA. As principais reações alérgicas são devido a níveis elevados de monómero residual na cavidade oral, mas outros alergénios como o nylon, ácido ascórbico, ésteres de ácido nicotínico, peróxido de benzóico, 4-tolil-dietanolamina, N-dimetil-toluidina, sulfato de níquel, e alguns conservantes alimentares, podem também estar associados. (12) *Marino et al (2009)* investigaram o papel da hipersensibilidade de contacto na etiologia da SBA, e embora não tenham encontrado nenhuma correlação entre as reações alérgicas e os pacientes afetados, aconselham a inclusão da hipersensibilidade de contacto como fator etiológico.(15)

As infeções também fazem parte do conjunto de fatores locais, no entanto a sua inclusão apresenta-se controversa. *Mock e Chugh (2010)*, consideram que a candidose oral não é uma

infecção comum entre os pacientes com SBA, defendendo também que esta é uma condição secundária, resultante da irritação local ou devido a uma predisposição sistêmica. (13) Por outro lado *López-Jornet et al (2010)*, defendem que a candidose oral é uma das principais causas da SBA. Mas referem que outras espécies microbianas, para além da *Candida albicans*, responsável pelo desenvolvimento da candidose, foram encontradas em pacientes com a síndrome, tais como *Enterobacter*, *Klebsiella* e *Streptococcus aureus*.(16) De forma idêntica, *Samaranayake et al (1989)*, defendem que pacientes com SBA têm uma maior prevalência de *Candida* e de coliformes, como *Enterobacter* e *Klebsiella*. (17) A correlação com as infecções orais é discutida por *Grushka et al. (2002)* que referem que uma maior prevalência da SBA não está diretamente relacionada com a incidência de outras infecções, como a candidose oral. Reconhece, no entanto, que os processos infecciosos podem mimetizar a sintomatologia.(9)

Adler et al (2005) verificaram que o *Helicobacter pylori* foi isolada em 86% dos pacientes com ardência bucal, hiperplasia lingual e halitose, sendo detetado em apenas 2,6% dos pacientes sem sintomas orais, efetivando a correlação da SBA com os processos infecciosos. Para o isolamento desta bactéria recorreu-se a biópsias da mucosa oral e técnicas biológicas e moleculares.(18)

Infeções virais, tal como o *Herpes simplex* ou o *zooster*, apresentam uma sintomatologia inicial similar à SBA, relatada pelos pacientes como uma sensação de ardência. Porém, com a erupção das lesões, o diagnóstico de SBA é excluído.(13)

Outro fator local envolvido na etiologia da SBA parece ser a xerostomia. No entanto, embora muitos pacientes relatem uma diminuição da produção de saliva, isso não corresponde sempre a uma verdadeira hipossalivação (diminuição do volume e fluxo da saliva) como defendem *Nagler et al (2004)*. e *Conde-Vidal et al. (2004)*. (19, 20).

Como foi referido anteriormente, cerca de 46-67% dos pacientes referem sensação de boca seca, no entanto, alguns autores sugerem que a composição da saliva é um fator etiológico mais importante que o fluxo salivar, e propõem assim o estudo da proteômica e peptidômica salivar, e comparação com grupos de pacientes sem a síndrome. (6, 16)

Nagler et al. (2004) analisaram a saliva de pacientes com SBA e de indivíduos não afetados pela patologia, verificando que na saliva dos pacientes com SBA os níveis de sódio, lisozima, proteínas, imunoglobulinas (IgA, IgG, IgM) e albumina estavam elevados, especialmente os últimos três parâmetros avaliados. No entanto, estas alterações na composição salivar não se correlacionavam com o fluxo salivar, relacionando-se antes com distúrbios do

paladar, tendo como comparação o grupo controlo. Tendo obtido estes resultados, os autores sugeriram a existência de um mecanismo neuropático local, na etiologia da SBA.(19) *Ship et al. (1995)* reforçam que não se verifica qualquer diferença de fluxo salivar em pacientes com SBA, tanto na saliva estimulada como na não estimulada. Analisaram também as características da saliva tendo também verificado uma alteração de diferentes componentes, nomeadamente as mucinas, imunoglobulina A, fosfatos e também uma alteração do pH e resistência eléctrica.(21) *Nagler et al. (2004)* e *Granot et al. (2005)* reportam um aumento das imunoglobulinas A, G e M nos pacientes com SBA. (19, 22)

Pekiner et al. (2009) avaliaram também a composição da saliva em pacientes com SBA e detetaram que os níveis de magnésio se encontravam diminuídos, enquanto o zinco e o cobre não estavam alterados. (23) *Boras et al (2006)* e *Simcic et al (2006)* realizaram diferentes estudos sobre a composição salivar e verificaram que as citocinas, como a interleucina-2 e 6 e, também o fator de necrose tumoral, estavam inalterados ou aumentados, nos pacientes com SBA. (24, 25) *Pezelj-Ribaric et al.*, reportam resultados similares, um aumento dos níveis de interleucina-6 e do TNF-alfa nos pacientes com SBA, o que os leva a pensar numa etiologia inflamatória. (26) No entanto, no estudo de *Suh et al. (2009)*, o aumento das citocinas encontrado foi justificado pela contaminação das amostras com sangue, não sendo atribuída à presença da SBA. (27)

Boras et al. (2010) realizaram um estudo em que a presença de neuropeptídeos na saliva e no soro de pacientes com SBA foi avaliada, tendo mostrado que não existiam diferenças significativas, quanto à substância P salivar (SP), neuroquinina A e *calcitonin gene-related peptide* (CGRP) ou quanto aos níveis séricos de CGRP ou SP. Contudo foi verificado que havia uma redução sérica da neuroquinina A, nos pacientes com SBA, o que pode ser explicado por um problema no sistema dopaminérgico. (28)

Fatores sistémicos

Quanto aos factores sistémicos, *Lamey et al. (1988)* reportam uma correlação entre a SBA e a existência de deficiências nutricionais, nomeadamente quanto às vitaminas B1,B2, B6, B12 e ácido fólico.(29) *Cho et al. (2010)* consideraram a deficiência de zinco como uma possível causa da SBA, uma vez que os pacientes mostraram melhorias após uma terapia de substituição de zinco. (30) *Mock et al. (2010)* corroboram o papel etiológico das deficiências nutricionais e também metabólicas ou endócrinas, tais como: hipotireoidismo, deficiência em vitamina B12, diabetes, etc., uma vez que podem também induzir o desenvolvimento de sintomatologia idêntica à descrita para a síndrome.(13) No entanto, *Ship et al. (1995)* defendem que as deficiências nutricionais não são completamente suportados pela literatura, na etiologia da SBA. (21)

Wardrop et al. (1989) admitem a possibilidade de distúrbios hormonais contribuírem para a etiologia da SBA, devido ao fato desta ser mais prevalente em mulheres pós-menopáusicas, onde o equilíbrio hormonal se encontra desregulado. (31)

Outro fator etiológico enquadrado nos factores sistémicos da SBA é a administração de fármacos, sendo que o principal grupo de fármacos associado é o dos anti-hipertensores, principalmente os que atuam a nível do sistema renina-angiotensina.(32) No entanto, a administração de outros fármacos, como o efavirenz (um retroviral usado para o tratamento da infeção por VIH), o clonazepam, terapia de substituição hormonal, antidepressivos, como a fluoxetina, sertalina e venlafaxina, parecem estar associados ao desenvolvimento de sintomatologia compatível com a SBA.(32) Entre todos os casos estudados por *Salort-Llorca et al. (2008)*, verificou-se que em 33% o fenómeno era dependente da dose. Contudo, não foi encontrada qualquer correlação entre a duração do tratamento e o aparecimento dos sintomas. (32)

Fatores psicológicos

Vários estudos sugerem que os fatores psicológicos são bastante importantes no desenvolvimento da SBA, tendo também em conta que a etiologia da síndrome parece ser multifatorial.(12, 33)

Cerca de 62% dos pacientes revelam distúrbios de ansiedade, e alguns problemas depressivos. (34) Outro facto encontrado nestes pacientes é a grande propensão para a somatização. Durante os seus estudos, *Granot et al. (2005)* comprovaram que grande parte dos pacientes com SBA apresentavam tendência para a somatização.(16, 22)

Também se torna relevante referir que distúrbios de ansiedade e depressão são importantes no processo de modulação da dor, modificando o limiar de dor do individuo. Isto irá fazer com que estímulos normais sejam percebidos/sentidos como dolorosos, devido ao limiar de dor estar diminuído. (35)

O fato de a SBA estar associada a problemas de ansiedade e depressão sugere que haja uma correlação entre ambos, sendo complementado com a melhoria, em certos pacientes, através de terapia cognitivo-comportamental, em associação com fármacos ansiolíticos. Contudo, temos ainda diversos autores que sugerem que os distúrbios psicológicos não são a causa da SBA, mas sim uma das suas consequências.(6)

Rojo et al. (1993) defendem ainda que a resposta positiva dos pacientes a terapias cognitivo-comportamentais estará mais relacionado com o facto de estas se tornarem estratégias para enfrentar/controlar da dor, do que propriamente o desenvolvimento de uma abordagem de cura da síndrome.(36)

Outro dado encontrado frequentemente em pacientes com SBA é a cancrofobia, fobia de ter cancro, em cerca de 20-30%. Segundo *Lamey et al. (2005)* estes pacientes apresentam uma tendência de cancrofobia 2,7 vezes superior à dos pacientes sem SBA. (16, 34, 37)

Fatores neuropáticos

Dentro dos diversos grupos de teorias explicativas da etiologia da SBA, há um que começa a ganhar maior destaque, que é relativo aos problemas neurológicos, nomeadamente ao desenvolvimento de problemas neuropáticos locais. Este facto é suportado na medida em que a maioria dos pacientes com SBA apresenta alterações de paladar, nomeadamente a nível sensitivo e químico. Foi encontrado em pacientes com SBA: a) percepção anormal da intensidade na faixa pré-dor e distúrbios na percepção de estímulos térmicos não-nociceptivos e nociceptivos; b) aumento da sensibilidade do nervo trigémio e alterações na transmissão neural; c) distúrbios do sistema da microcirculação neurovascular. (6)

Muitos dos pacientes com SBA são *supertasters*, indivíduos com uma grande capacidade para reconhecerem sabores. Estes possuem um maior número de botões gustativos sendo que estes estão rodeados por um conjunto de neurónios nociceptivos do nervo trigémio, sustentando assim uma possível interação entre o paladar (sistema sensitivo) com os mecanismos nociceptivos. As diferentes sensações, tanto de dor como relativas ao paladar, são cruzadas no sistema nervoso central (SNC), indicando que a SBA envolve o SNC e o sistema nervoso periférico (SNP), devido a alterações a nível do sistema sensitivo, nomeadamente a nível do nervo glossofaríngeo e/ou da corda do tímpano. Isto levaria a uma perda da inibição central levando a uma hiperatividade da via nociceptiva do nervo trigémio, exacerbando a resposta a qualquer agressão oral. (9, 34)

Vários autores sugerem também que os pacientes apresentam uma hiperexcitabilidade do reflexo ocular, sendo que este está sob o controlo inibitório da modulação dopaminérgica. A diminuição pré sináptica da inibição dopaminérgica aumentaria a libertação da dopamina na fenda sináptica, levando a um aumento da excitabilidade dos neurónios, levando a um aumento do reflexo ocular.(38, 39)

Jaaskelainen et al. (2001), demonstraram uma disfunção do sistema dopaminérgico nos pacientes com SBA, através de uma avaliação da função dopaminérgica no tronco cerebral. (40)

Estudos histológicos, a partir de biópsias da parte anterolateral da língua dos pacientes afetados, mostram alterações consistentes com neuropatia sensorial das fibras menores do nervo trigêmio, nomeadamente um decréscimo do número das fibras nervosas epiteliais e subpapilares. Isto corrobora uma neuropatia de origem periférica. (5, 41)

O SNC parece também estar envolvido na possível causa da SBA, sendo isto corroborado por *Albuquerque et al. (2006)*, que estudaram a resposta térmica e nociceptiva dos pacientes com SBA, com recurso a ressonância magnética funcional, verificando que estes respondiam de forma diferente dos pacientes controlo, tanto qualitativamente como quantitativamente. Os pacientes com SBA apresentavam uma menor ativação volumétrica, ou seja uma hipoativação do cérebro; bem como a desregulação do sistema dopaminérgico nigroestriatal, sugerida nos estudos de *Clifford et al.*(5, 42, 43)

Diagnóstico

Como em qualquer síndrome ou patologia para realizar qualquer abordagem terapêutica é indispensável o seu correto diagnóstico. O diagnóstico da SBA é basicamente um diagnóstico de exclusão, isto é, perante a avaliação do paciente é necessário excluir certas condições, de forma a efetuar um diagnóstico diferencial.

Para um diagnóstico correto desta síndrome é indispensável uma história médica, dentária e psicológica detalhada, uma lista da medicação usual do paciente, bem como uma examinação completa e cuidadosa da cavidade oral. O diagnóstico deve ser complementado com testes de hipersensibilidade (e.g., ao metal, alimentos, etc.), bem como a realização de culturas microbiológica, biópsias e análises ao sangue.(13, 34) *Scala et al. (2006)* propõe um algoritmo simples para o diagnóstico da SBA (ver ANEXO I – figura 1). (6)

Torna-se também importante uma descrição completa da dor, bem como da duração desta, com eventuais períodos de remissão, fatores precipitantes, e a quantificação numa escala de 0 a 10. O médico dentista deve explorar a história emocional do paciente, marcando no tempo episódios emocionais fortes. (34)

Scala et al. (2003) apresentaram um conjunto de critérios de diagnóstico de inclusão, que inclui ardência bucal diária e bilateral e dor: a) sentida de modo profundo na mucosa oral; b) presente pelo menos há 4 a 6 meses; c) contínua durante o dia ou quase durante todo o dia; d) que raramente interfere com o sono e e) nunca piora, podendo no entanto melhorar com a ingestão de alimentos ou bebida.(6)

Outros fatores de inclusão, os chamados fatores adicionais, são: a) a ocorrência de outros sintomas orais como a disgeusia e/ou xerostomia; b) a presença de anomalias sensitivas e

químicas e c) a presença de alterações de humor e/ou a presença de distúrbios de personalidade.(6)

A SBA apresenta duas formas de apresentação: primária e secundária, cuja distinção se torna bastante importante de modo a instituir qualquer abordagem terapêutica. (10, 11)

A SBA primária é considerada idiopática, ou seja não podem ser identificadas quaisquer causas locais ou sistêmicas, tanto através do exame clínico da mucosa oral como através de testes laboratoriais. Enquanto a SBA secundária é derivada de patologias sistêmicas ou outras condições locais, como por exemplo: xerostomia, deficiências vitamínicas, diabetes, ... Adicionalmente deve ser feito um diagnóstico de exclusão de disfunções orofaciais crônicas como: dor atípica fácil, odontalgia atípica e artromialgia idiopática facial e também de lesões neoplásicas.(6, 10, 11)

Scala et al. (2006) propõe um algoritmo para o diagnóstico diferencial entre SBA primária e secundária (ver ANEXO II – figura 2). (6)

Terapêutica

A terapêutica para a SBA é bastante controversa, uma vez que apesar de aplicação de inúmeros fármacos e intervenções terapêuticas, ainda não foi estabelecido nenhum protocolo sistemático para a abordagem terapêutica destes pacientes. (6)

O primeiro passo para implementar qualquer terapêutica consiste na identificação da vertente da SBA, se é primária ou secundária. O tratamento para a SBA secundária passa por eliminar os agentes causais subjacentes. Por exemplo, eliminar fármacos anti-hipertensores que atuam no sistema renina-angiotensina, aplicar antifúngicos quando estamos perante uma candidose oral, implementar medidas para reduzir a xerostomia como administração de pilocarpina, uma dieta ajustada e adequada par corrigir deficiências vitamínicas. (5)

Quanto ao tratamento da SBA primária vários são os fármacos utilizados, sendo os mais usados antidepressivos, benzodiazepinas, capsaicina, ácido alfa-lipóico, anticonvulsivantes, terapia hormonal. Já as terapias mais usadas são a psicoterapia com o apoio de um psiquiatra ou psicólogo e técnicas de *biofeedback*. (5)

Dentro do conjunto dos fármacos antidepressivos, os mais utilizados são os antidepressivos tricíclicos e os inibidores da recaptção da serotonina. Estes fármacos demonstram a sua efectividade terapêutica quando utilizados em doses baixas, essencialmente devido ao seu efeito antinoceptivo e não devido ao seu efeito antidepressor. (34)

Foram feitos alguns estudos com a duração de 8 semanas para avaliar a eficácia e também a tolerância da amisulprida (50mg/dia), paroxetina (20mg/dia) e sertalina (50mg/dia). Verificou-se que a amisulprida conseguia ter efeito terapêutico cerca de uma semana mais cedo que os outros antidepressivos (inibidores da recaptção da serotonina). Contudo, os antidepressivos inibidores da recaptção da serotonina são melhor tolerados, uma vez que não apresentam um efeito anti-colinérgico. (16)

Quanto aos anti-convulsivos, como a gabapentina, *Brufau-Redondo et al.* defendem que a dosagem estabelecida deve variar entre 300 a 1600 mg/dia, quer seja administrada de forma isolada ou em associação com benzodiazepinas. Estes autores defendem que a dosagem deve ser iniciada em 100mg/dia ao deitar, e que deve aumentar 100mg todas as semanas, até à obtenção do efeito desejado. Neste trabalho, o início do efeito terapêutico só se observou 1 mês após o início do tratamento. (34)

López-D'alessandro et al. (2011) defendem que a gabapentina é mais efectiva quando associada com o ácido alfa-lipóico, do que a utilização de qualquer um dos dois isolados. Sendo que isolada, a gabapentina apresenta um potencial de redução da dor cerca de 6 vezes mais eficaz que um placebo, e o ácido alfa-lipóico cerca de 7 vezes mais eficaz que um placebo. Já se associarmos os dois fármacos temos um potencial de redução da dor cerca de 13,2 vezes superior à utilização do placebo. (44) No entanto, *Heckmann et al. (2006)* e *White et al. (2004)* relatam que o uso de gabapentina na terapêutica da SBA é limitado e conflituoso, uma vez que os resultados obtidos através do uso da gabapentina não mostram uma melhoria real, sendo importante mais estudos para comprovar a sua real eficácia. (45, 46)

Já *Lopez et al. (2009)* realizaram um único estudo com pregabalina, que é também um análogo do GABA, com efeito anticonvulsivo, obtendo-se resultados positivos.(47)

Quanto ao uso isolado do ácido alfa-lipóico, que é um agente neuroprotetor já que regenera os antioxidantes (como a vitamina C e E), verifica-se que este fármaco aumenta também os níveis intracelulares da glutathione, e estimula a produção de factores de crescimento das fibras nervosas.(48) O ácido alfa-lipóico protege também as membranas através da sua interação com a vitamina C e a glutathione, que, por sua vez, recicla a vitamina C. (49) Devido à sua potente ação anti-oxidante, este fármaco reduz os sintomas, significativamente, de pacientes com disgeusia idiopática e também reduz os sintomas de neuropatia periférica em pacientes diabéticos. (22, 49)

Femiano et al. (2004) realizaram um estudo que tinha por base o tratamento de 60 pacientes com SBA com ácido alfa-lipóico, segundo a dosagem de 600mg por dia, verificando uma melhoria significativa após 2 meses. Além disso, em 70% dos pacientes a melhoria estendeu-se até um ano. Este estudo e os seus resultados apoiam a teoria etiológica que suporta a base neuropática da SBA. (50) Noutro estudo do mesmo autor, verificou-se que não houve melhorias significativas naqueles pacientes cuja terapêutica prévia era à base de ansiolíticos ou anti-depressivos, o que pode ser sugestivo da existência de diferentes fatores etiológicos em diferentes grupos de pacientes. (48)

Alguns autores realizaram estudos em que combinaram a administração de 600mg diários de ácido alfa-lipóico durante dois meses, com sessões de psicoterapia, 2 sessões de uma hora semanais, no mesmo período de tempo, e com isto comprovaram que a associação das duas atividades terapêuticas parece ser mais benéfica que qualquer um dos métodos aplicados de forma independente. (51)

Por outro lado, em estudos realizados por *Carbone et al.* e *Calvacanti et al.* verificou-se que os resultados positivos do ácido alfa-lipóico não atingiram valores estatisticamente significativos, quando comparados com a ação de um placebo. (52, 53)

As benzodiazepinas são também utilizadas no tratamento desta condição, sendo que a mais usada é o clonazepam, uma benzodiazepina com atividade anticonvulsivante. No entanto, há estudos sobre outras benzodiazepinas tal como o diazepam e o cetazolam. *Gorsky et al.* já em 1991, relataram que o uso de benzodiazepinas, como o diazepam e o clordiazepóxido, apresentavam resultados positivos no tratamento da SBA. (54)

Barker et al. (2009) compararam o efeito do diazepam com o clonazepam aplicado a pacientes com SBA, e verificaram que ambos respondiam positivamente a qualquer um dos fármacos. O clonazepam apresentou uma taxa de resposta de 71,4% enquanto o diazepam apresentou uma taxa de resposta de 55,1%. (55) *Silvestre-Rangil et al. (2011)* estudaram o efeito do cetazolam em comparação com sialogogos, saliva artificial, aplicação de anestésico local (lidocaína) e capsaicina local. Verificaram que o cetazolam demonstrou ser mais efetivo em pacientes que apresentavam a síndrome há pouco tempo, i.e., há menos de dois anos. (56)

Quanto ao clonazepam, *Grushka et al.* testaram a administração deste fármaco via oral para a terapêutica da SBA, com uma dosagem diária de 0,25mg, aumentando 0,25 mg por semana, sendo o máximo de 3mg por dia ou quando foi verificado um efeito terapêutico positivo. Dentro do seu grupo de pacientes, 27% mostraram uma melhoria dos sintomas, mas abandonaram o

tratamento devido às reações adversas, 43% mostraram uma melhoria ténue e continuaram com o tratamento, enquanto 30% não relataram qualquer melhoria. (57) Já num estudo de *Amos et al. (2011)* também sobre a eficácia do clonazepam sob administração sistémica, verificou-se que numa população de 36 pacientes com SBA, cuja terapêutica instituída foi de 0,5mg três vezes por dia, os resultados obtidos mostraram que um terço dos pacientes tiveram uma remissão total dos sintomas, enquanto 80% dos pacientes tiveram uma redução para metade da dor e apenas um paciente não mostrou qualquer melhoria. (58)

Woda et al. (1998) estudaram a aplicação tópica diária do clonazepam, demonstrando efeitos positivos, com alívio da dor parcial e até mesmo total na maior parte dos pacientes com SBA. Nos resultados, 24% dos pacientes relatam que não tiveram qualquer melhoria, 36% melhoraram parcialmente enquanto 40% dos pacientes no estudo relatam a remissão total dos sintomas. A dose administrada foi de ¼ a ½ de uma pastilha, ou seja 0,5mg a 1mg de clonazepam, 3 vezes por dia. No entanto, foram verificados níveis elevados do fármaco no sangue, o que sugere um efeito não só tópico, como sistémico. (59)

Outro fármaco administrado e estudado no tratamento da SBA é a capsaicina, que é um dessensibilizante dos recetores da inflamação neurogénica, ou seja nas fibras C nociceptoras. (6) *Petruzzi et al. (2004)* estudaram o efeito terapêutico sistémico da capsaicina, com a dosagem 0,25%, três vezes por dia. Passado um mês verificou-se uma melhoria em 93% dos pacientes. (60) No entanto, o seu uso a longo prazo não está indicado uma vez que muitos pacientes apresentam efeitos adversos a nível gástrico. (5)

Scala et al. descrevem que doses baixas de capsaicina aplicadas topicamente, cerca de 3 a 4 vezes ao dia, demonstraram melhorias significativas e rápidas, mas relatam que há poucos estudos que provem a sua real eficácia na terapêutica para a síndrome. Isto provavelmente dever-se-á ao facto de os tratamentos de longa duração com capsaicina tópica provocarem a depleção da substância-P, devido a degeneração das fibras C, o que resulta numa perda da eficácia terapêutica. Os autores sugerem assim a administração de capsaicina tópica por períodos de sete dias, alternados com períodos sem administração do fármaco. (6) Uma limitação da capsaicina tópica a ter em conta é o facto do seu mau sabor, o que faz com que os pacientes não se adaptem à terapêutica instituída. (9)

Grushka et al. usaram anestésicos locais (e.g. lidocaína a 2%) como um método paliativo com vista à redução de dores nos pacientes com a síndrome.(9) No entanto, *Klasser et al.*

defendem que a administração de anestésicos tópicos não contribui para a melhoria dos sintomas destes pacientes, não havendo divulgação de estudos com percentagens relativas a esta terapêutica.(61)

Um tratamento que pode ser bastante intuitivo é a terapia de substituição hormonal, uma vez que a população mais afetada é predominantemente feminina e no período pós-menopausa. *López-Jornet et al.* defendem que as mulheres com sintomatologia e expressão significativa dos recetores de estrogénio apresentam melhorias, o que não se verifica naquelas que não possuem níveis elevados destes mesmos recetores. (16) *Buchanan et al.* através dos seus estudos relatam que após a implementação da terapia de substituição durante três meses, verificou-se uma melhoria da sintomatologia, especialmente com a administração de tribolone.(62) Já *Eliav et al.* defendem que a terapêutica de substituição hormonal tópica é pouco eficaz, sendo que quando a administração é sistémica, não mostra qualquer eficácia.(63)

A terapia de substituição com zinco, é uma terapia não farmacológica que começa a ganhar grande projeção. *Cho et al.* realizaram um estudo em 276 pacientes com SBA, em que mais de 25% destes apresentavam uma deficiência de zinco. Foi-lhes então implementada uma terapia de zinco, em que foram administrados 14,1mg por dia. Verificou-se nestes pacientes uma redução significativa dos sintomas, em comparação com o grupo controlo. (30) No entanto, nos estudos de *Bhoopathi et al.*, estes autores sugerem que a terapia de substituição de zinco pode não aliviar os sintomas da SBA.(64)

Outras terapias não muito estudadas são a administração da catuama, sucralose, aloé vera e antagonistas dos recetores H2 (antihistamínicos).

Spanemberg et al. estudaram a catuama, uma abordagem fitoterápica, que é constituída por uma mistura de *Trichilia catigua*, *Paullinia cupana*, *Ptychopetalum olacoides* e *Zinziber officinalis*, enquanto terapêutica instituída aos pacientes com SBA. A dose administrada foi de 2 cápsulas por dia, durante 8 semanas, os resultados foram positivos, mesmo durante o período de *follow-ups* que se estendeu até 12 semanas.(65)

Hirsch et al. (2011) realizaram um estudo com 3 pacientes com SBA refratários ao tratamento tanto com clonazepam como com capsaicina, em que a terapêutica constatava da aplicação tópica de 0,5g de sucralose. Verificou-se um alívio dos sintomas passado 5-15 minutos

da sua administração, no entanto, não há mais estudos disponíveis que mostrem a sua real eficácia. (66)

López-Jornet et al.(2013) efetuaram um estudo para avaliar a eficácia do aloé vera *Barbadensis* quando incluindo na terapêutica da síndrome. Para isso utilizaram uma população de 75 pacientes, dividindo em três grupos: um em que aplicaram uma terapêutica de 0,5ml do aloé vera a 70%, outro, em que aplicaram um protetor lingual como placebo e, por fim, um grupo em que não aplicaram a solução. A terapêutica instituída aos grupos foi de três vezes por dia, durante três meses. Entre os três grupos não foi observada nenhuma diferença significativa no tratamento sintomático, no entanto houve uma tendência para uma maior melhoria clínica no grupo em que foi administrada a aloé vera. (67)

Toida et al.(2009) estudaram o efeito de um antihistamínico, um antagonista dos recetores H2 na terapêutica da síndrome. O antihistamínico usado foi o lafutidine, que apresenta um efeito dessensibilizante nos neurónios aferentes capsaicina-sensitivos. Com a dosagem de 10mg, duas vezes por dia, verificou-se uma melhoria significativa da sintomatologia, em que os únicos efeitos adversos relatados foram a ocorrência de dores abdominais leves que não levaram a uma paragem na terapêutica.(68)

Uma terapia também usada é a terapia cognitivo-comportamental, que parece ser muito promissora na modulação da SBA. *Bergdahl et al. (1995)* estudaram o efeito de sessões de terapia cognitivo-comportamental no tratamento da síndrome. Com sessões semanais de uma hora, mantidas durante 12 a 15 semanas, levaram a uma melhoria significativa dos sintomas em relação ao grupo controlo. Além disso 27% dos pacientes relataram, após o *follow-up* de seis meses, que tiveram remissão dos sintomas.(69)

Miziara et al. (2009) estudaram também o efeito da psicoterapia tendo obtido, com sessões semanais, durante três meses consecutivos, uma melhoria substancial em 70% dos pacientes.(70)

Uma nova terapia a ser estudada é o uso do laser com baixa intensidade.

Santos et al. (2011) realizaram um estudo com dez pacientes, em que estes foram sujeitos a uma terapia laser, em que o comprimento de onda era de 660nm, potência de 40mW, 20 J/cm², 0,8J/ponto, em que cada ponto foi irradiado por dez segundos. Em todas as sessões, os pacientes

reportavam uma melhoria dos sintomas. Na décima sessão obtiveram uma redução superior a 58% da escala VAS (*Visual Analogue Scale*), cujo objetivo é uma medição subjectiva da dor clínica. Esta escala é constituída por uma linha horizontal ou vertical de 10 cm de comprimento disposto entre dois pontos que incluem as palavras "nenhuma dor" e "a pior dor imaginável", a isto corresponde a uma pontuação de 0 e 10, respectivamente. Assim o paciente marcará um ponto nessa linha, ponto esse que melhor reflete a sua dor. (71)

Romeo et al. (2010) também conduziram um estudo, com recurso a um laser de diodo duplo que emitia ao mesmo tempo ondas de 650nm e 910nm com a potência de $0,53\text{J}/\text{cm}^2$, com sessões de quinze minutos, duas vezes por semana. Obtiveram assim uma melhoria clínica e estatisticamente significativa em 68% dos pacientes, além disso não houve qualquer efeito adverso, ou complicação relatada.(72)

Também *Kato et al. (2010)* estudaram o efeito do laser de baixa intensidade, onde os pacientes se submeteram a uma terapêutica de uma vez por semana, durante três semanas. As ondas emitidas eram e 790nm, com uma intensidade de $6\text{ J}/\text{cm}^2$ e potência de 120mW. Após 6 semanas do início do tratamento verificou-se uma taxa de melhoria de 80,4%.(73)

CONCLUSÕES

Como constatado ao longo da pesquisa e do desenvolvimento deste trabalho de revisão, a síndrome da boca ardente é uma patologia de diagnóstico complexo, cuja abordagem terapêutica se reveste de bastantes controvérsias, apesar da intensa pesquisa que se tem feito ao longo do tempo.

Quanto à etiologia, a teoria mais plausível é sem dúvida a teoria neuropática. Isto é corroborado pelo facto da SBA primária ser idiopática, não existir nenhum fator clínico que suporte a sintomatologia da síndrome. Assim, a existência de anormalidades neurológicas torna-se um fator de peso na etiologia desta condição. Para além disso, verificamos também dados que suportam esta teoria, como a existência de distúrbios no paladar, que são frequentes nestes pacientes, ou seja temos a evidência de uma alteração no sistema sensitivo que interage com o SNC e o SNP. Acresce o facto de diversos estudos evidenciarem um aumento da neuroquinina nestes pacientes, em que esta subjacente uma alteração do sistema dopaminérgico.

Quanto à teoria com base nos fatores psicológicos, antigamente aceite como a teoria mais plausível para a etiologia da síndrome, verifica-se que tem sido cada vez mais desvalorizada, sendo que hoje se aceita que os problemas psicológicos não são uma causa, mas sim uma consequência da síndrome. Assim, a terapêutica implementada deverá complementar a terapia cognitiva com recurso a um psicoterapeuta, para ajudar estes pacientes a lidarem com a síndrome, de modo a melhorar a sua qualidade de vida.

Já a abordagem de terapêutica farmacológica também não é consensual, não havendo nenhum protocolo sistemático implementado. No entanto, o tratamento que mostra melhores taxas de eficácia terapêutica é a abordagem com administração de clonazepam. O clonazepam tem sido amplamente estudado, tendo-se verificado efeitos bastante positivos, no entanto apresenta efeitos adversos que podem ser minorados com interrupções do tratamento.

Outro fármaco bastante promissor é o ácido alfa-lipóico, que mostra taxas de melhoria significativas, sendo que diversos autores defendem que o seu efeito pode ser potencializado quando administrado em conjunto com a gabapentina.

Uma nova terapêutica em ascensão é o uso de laser de baixa intensidade. Esta terapêutica apesar de recente tem sido cada vez mais explorada sendo que os resultados obtidos têm mostrado uma boa eficácia, com taxas de melhoria significativas. No entanto são necessários mais estudos para suportar a evidência científica.

No entanto para conseguir chegar a alguma etiologia ou terapêutica consensual, torna-se importante fazer o correto diagnóstico da síndrome, sabendo diferenciar a SBA primária da

secundária. Esta é sem dúvida uma etapa importante na identificação e acompanhamento do paciente com SBA.

Apesar do pouco conhecimento relativo à síndrome, o Médico Dentista deve possuir os conhecimentos base de modo a atuar e ajudar o paciente, tendo em conta uma abordagem multidisciplinar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Neville BW, Damm, D.D. , Allen, C. M.; Bouquot, J.E. Oral and Maxillofacial Pathology. 2009(3a):874-5.
2. Gilpin SF. Glossodynia. JAMA. 1936;106:1722-4.
3. Zakrzewska JM, Forssell H, Glenny AM. Interventions for the treatment of burning mouth syndrome. The Cochrane database of systematic reviews. 2005(1):CD002779.
4. Merskey HB, N. . Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. In: Task on taxonomy Seattle: IASP Press. 1994:p.74.
5. Gurvits GE, Tan A. Burning mouth syndrome. World journal of gastroenterology : WJG. 2013;19(5):665-72.
6. Scala A, Checchi L, Montevecchi M, Marini I, Giamberardino MA. Update on burning mouth syndrome: overview and patient management. Critical reviews in oral biology and medicine : an official publication of the American Association of Oral Biologists. 2003;14(4):275-91.
7. Grushka M. Clinical features of burning mouth syndrome. Oral surgery, oral medicine, and oral pathology. 1987;63(1):30-6.
8. van der Waal I. The Burning Mouth Syndrome. . Copenhagen: Munksgaard. 1990.
9. Grushka M, Epstein JB, Gorsky M. Burning mouth syndrome. American family physician. 2002;65(4):615-20.
10. Klasser GD, Epstein JB, Villines D, Utsman R. Burning mouth syndrome: a challenge for dental practitioners and patients. General dentistry. 2011;59(3):210-20; quiz 21-2.
11. Sardella A. An up-to-date view on burning mouth syndrome. Minerva stomatologica. 2007;56(6):327-40.
12. Klasser GD, Fischer DJ, Epstein JB. Burning mouth syndrome: recognition, understanding, and management. Oral and maxillofacial surgery clinics of North America. 2008;20(2):255-71, vii.
13. Mock D, Chugh D. Burning mouth syndrome. International journal of oral science. 2010;2(1):1-4.
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. Marino R, Capaccio P, Pignataro L, Spadari F. Burning mouth syndrome: the role of contact hypersensitivity. Oral diseases. 2009;15(4):255-8.
16. Lopez-Jornet P, Camacho-Alonso F, Andujar-Mateos P, Sanchez-Siles M, Gomez-Garcia F. Burning mouth syndrome: an update. Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal. 2010;15(4):e562-8.
17. Samaranayake LPL, A.B. ;Lamey, P.J.; MacFarlane, T.W. Oral carriage of Candida species and coliforms in patients with burning mouth syndrome. J Oral Pathol Med. 1989;18:233-5.
18. Adler I, Denninghoff VC, Alvarez MI, Avagnina A, Yoshida R, Elsner B. Helicobacter pylori associated with glossitis and halitosis. Helicobacter. 2005;10(4):312-7.

19. Nagler RM, Hershkovich O. Sialochemical and gustatory analysis in patients with oral sensory complaints. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*. 2004;5(1):56-63.
20. Conde-Vidal JML-L, J. Percepción gustativa y boca urente. *Percepnet* 2004.
21. Ship JA, Grushka M, Lipton JA, Mott AE, Sessle BJ, Dionne RA. Burning mouth syndrome: an update. *Journal of the American Dental Association*. 1995;126(7):842-53.
22. Granot M, Nagler RM. Association between regional idiopathic neuropathy and salivary involvement as the possible mechanism for oral sensory complaints. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*. 2005;6(9):581-7.
23. Pekiner FN, Gumru B, Demirel GY, Ozbayrak S. Burning mouth syndrome and saliva: detection of salivary trace elements and cytokines. *J Oral Pathol Med*. 2009;38(3):269-75.
24. Boras VV, Brailo V, Lukac J, Kordic D, Blazic-Potocki Z. Salivary interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in patients with burning mouth syndrome. *Oral diseases*. 2006;12(3):353-5.
25. Simcic D, Pezelj-Ribaric S, Grzic R, Horvat J, Brumini G, Muhvic-Urek M. Detection of salivary interleukin 2 and interleukin 6 in patients with burning mouth syndrome. *Mediators of inflammation*. 2006;2006(1):54632.
26. Pezelj-Ribaric S, Kqiku L, Brumini G, Urek MM, Antonic R, Kuis D, et al. Proinflammatory cytokine levels in saliva in patients with burning mouth syndrome before and after treatment with low-level laser therapy. *Lasers in medical science*. 2013;28(1):297-301.
27. Suh KI, Kim YK, Kho HS. Salivary levels of IL-1beta, IL-6, IL-8, and TNF-alpha in patients with burning mouth syndrome. *Archives of oral biology*. 2009;54(9):797-802.
28. Boras VV, Savage NW, Brailo V, Lukac J, Lukac M, Alajbeg IZ. Salivary and serum levels of substance P, neurokinin A and calcitonin gene related peptide in burning mouth syndrome. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*. 2010;15(3):e427-31.
29. Lamey PJ, Lamb AB. Prospective study of aetiological factors in burning mouth syndrome. *British medical journal*. 1988;296(6631):1243-6.
30. Cho GS, Han MW, Lee B, Roh JL, Choi SH, Cho KJ, et al. Zinc deficiency may be a cause of burning mouth syndrome as zinc replacement therapy has therapeutic effects. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2010;39(9):722-7.
31. Wardrop RW, Hailes J, Burger H, Reade PC. Oral Discomfort at Menopause. *Oral Surg Oral Med O*. 1989;67(5):535-40.
32. Salort-Llorca C, Minguez-Serra MP, Silvestre FJ. Drug-induced burning mouth syndrome: a new etiological diagnosis. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*. 2008;13(3):E167-70.
33. Grushka M, Ching V, Epstein J. Burning mouth syndrome. *Advances in oto-rhino-laryngology*. 2006;63:278-87.
34. Brufau-Redondo C, Martin-Brufau R, Corbalan-Velez R, de Concepcion-Salesa A. [Burning mouth syndrome]. *Actas dermo-sifiliograficas*. 2008;99(6):431-40.
35. Minguez-Sanz MP, Salort-Llorca C, Silvestre-Donat FJ. Etiology of burning mouth syndrome: a review and update. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*. 2011;16(2):e144-8.

36. Rojo L, Silvestre FJ, Bagan JV, De Vicente T. Psychiatric morbidity in burning mouth syndrome. Psychiatric interview versus depression and anxiety scales. *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology*. 1993;75(3):308-11.
37. Lamey PJ, Freeman R, Eddie SA, Pankhurst C, Rees T. Vulnerability and presenting symptoms in burning mouth syndrome. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 2005;99(1):48-54.
38. Jaaskelainen SK, Forssell H, Tenovuo O. Abnormalities of the blink reflex in burning mouth syndrome. *Pain*. 1997;73(3):455-60.
39. Forssell H, Jaaskelainen S, Tenovuo O, Hinkka S. Sensory dysfunction in burning mouth syndrome. *Pain*. 2002;99(1-2):41-7.
40. Jaaskelainen SK, Rinne JO, Forssell H, Tenovuo O, Kaasinen V, Sonninen P, et al. Role of the dopaminergic system in chronic pain -- a fluorodopa-PET study. *Pain*. 2001;90(3):257-60.
41. Lauria G MA, Borgna M, et al. Trigeminal smallfiber sensory neuropathy causes burning mouth syndrome. *Pain*. 2005;115:332-7.
42. Clifford TJ, Warsi MJ, Burnett CA, Lamey PJ. Burning mouth in Parkinson's disease sufferers. *Gerodontology*. 1998;15(2):73-8.
43. Albuquerque RJ LR, 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;122:223-34.
44. Lopez-D'alessandro E, Escovich L. Combination of alpha lipoic acid and gabapentin, its efficacy in the treatment of Burning Mouth Syndrome: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*. 2011;16(5):e635-40.
45. Heckmann SM, Heckmann JG, Ungethum A, Hujoel P, Hummel T. Gabapentin has little or no effect in the treatment of burning mouth syndrome - results of an open-label pilot study. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2006;13(7):e6-7.
46. White TL KP, Kurtz DB, Emko P. Effectiveness of gabapentin for treatment of burning mouth syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130:768-86.
47. Lopez V, Alonso V, Marti N, Calduch L, Jorda E. Marked response of burning mouth syndrome to pregabalin treatment. *Clinical and experimental dermatology*. 2009;34(7):e449-50.
48. Femiano F. Damage to taste system and oral pain: burning mouth syndrome. *Minerva stomatologica*. 2004;53(9):471-8.
49. Packer L, Witt EH, Tritschler HJ. alpha-Lipoic acid as a biological antioxidant. *Free radical biology & medicine*. 1995;19(2):227-50.
50. Femiano F, Gombos F, Scully C. Burning mouth syndrome: the efficacy of lipoic acid on subgroups. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2004;18(6):676-8.
51. Femiano F, Gombos F, Scully C. Burning Mouth Syndrome: open trial of psychotherapy alone, medication with alpha-lipoic acid (thioctic acid), and combination therapy. *Medicina oral : organo oficial de la Sociedad Espanola de Medicina Oral y de la Academia Iberoamericana de Patologia y Medicina Bucal*. 2004;9(1):8-13.

52. Carbone M, Pentenero M, Carrozzo M, Ippolito A, Gandolfo S. Lack of efficacy of alpha-lipoic acid in burning mouth syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *European journal of pain*. 2009;13(5):492-6.
53. Cavalcanti DR, da 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.
54. Gorsky M, Silverman S, Jr., Chinn H. Clinical characteristics and management outcome in the burning mouth syndrome. An open study of 130 patients. *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology*. 1991;72(2):192-5.
55. Barker KE, Batstone MD, Savage NW. Comparison of treatment modalities in burning mouth syndrome. *Australian dental journal*. 2009;54(4):300-5; quiz 96.
56. Silvestre-Rangil J, Silvestre FJ, Tamarit-Santafe C, Bautista D. Burning mouth syndrome: correlation of treatment to clinical variables of the disease. *Medicina oral, patologia oral y cirugía bucal*. 2011;16(7):e890-4.
57. Grushka M, Epstein J, Mott A. An open-label, dose escalation pilot study of the effect of clonazepam in burning mouth syndrome. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 1998;86(5):557-61.
58. Amos K YS, Farah CS. Combined topical and systemic clonazepam therapy for the management of burning mouth syndrome: a retrospective pilot study. *Journal of orofacial pain*. 2011;25:125-30.
59. Woda A, Navez ML, Picard P, Gremeau C, Pichard-Leandri E. A possible therapeutic solution for stomatodynia (burning mouth syndrome). *Journal of orofacial pain*. 1998;12(4):272-8.
60. Petruzzi M, Lauritano D, De Benedittis M, Baldoni M, Serpico R. Systemic capsaicin for burning mouth syndrome: short-term results of a pilot study. *J Oral Pathol Med*. 2004;33(2):111-4.
61. Klasser GD, Epstein JB, Villines D. Management of burning mouth syndrome. *Journal*. 2011;77:b151.
62. Buchanan J, Zakrzewska J. Burning mouth syndrome. *Clinical evidence*. 2005(14):1685-90.
63. Eliav E, Nasri-Heir C. Critical commentary 2: steroid dysregulation and stomatodynia (burning mouth syndrome). *Journal of orofacial pain*. 2009;23(3):214-5; discussion 9-20.
64. Bhoopathi V MA. Zinc-replacement therapy may not reduce oral pain in patients with zinc-deficient burning mouth syndrome (BMS). *J Evid Based Dent Pract*. 2011;11:189-90.
65. Spanemberg JC, Cherubini K, de Figueiredo MA, Gomes AP, Campos MM, Salum FG. Effect of an herbal compound for treatment of burning mouth syndrome: randomized, controlled, double-blind clinical trial. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*. 2012;113(3):373-7.
66. Hirsch AR, Ziad A, Kim AY, Lail NS, Sharma S. Pilot study: alleviation of pain in burning mouth syndrome with topical sucralose. *Headache*. 2011;51(3):444-6.
67. Lopez-Jornet P, Camacho-Alonso F, Molino-Pagan D. Prospective, randomized, double-blind, clinical evaluation of Aloe vera *Barbadosis*, applied in combination with a tongue protector to treat burning mouth syndrome. *J Oral Pathol Med*. 2013;42(4):295-301.

68. Toida M, Kato K, Makita H, Long NK, Takeda T, Hatakeyama D, et al. Palliative effect of lafutidine on oral burning sensation. *J Oral Pathol Med.* 2009;38(3):262-8.
69. Bergdahl J, Anneroth G, Perris H. Cognitive therapy in the treatment of patients with resistant burning mouth syndrome: a controlled study. *J Oral Pathol Med.* 1995;24(5):213-5.
70. Miziara ID, Filho BC, Oliveira R, Rodrigues dos Santos RM. Group psychotherapy: an additional approach to burning mouth syndrome. *Journal of psychosomatic research.* 2009;67(5):443-8.
71. dos Santos Lde F, Carvalho Ade A, Leao JC, Cruz Perez DE, Castro JF. Effect of low-level laser therapy in the treatment of burning mouth syndrome: a case series. *Photomedicine and laser surgery.* 2011;29(12):793-6.
72. Romeo U, Del Vecchio A, Capocci M, Maggiore C, Ripari M. The low level laser therapy in the management of neurological burning mouth syndrome. A pilot study. *Annali di stomatologia.* 2010;1(1):14-8.
73. Kato IT, Pellegrini VD, Prates RA, Ribeiro MS, Wetter NU, Sugaya NN. Low-level laser therapy in burning mouth syndrome patients: a pilot study. *Photomedicine and laser surgery.* 2010;28(6):835-9.

ANEXOS

ANEXO I

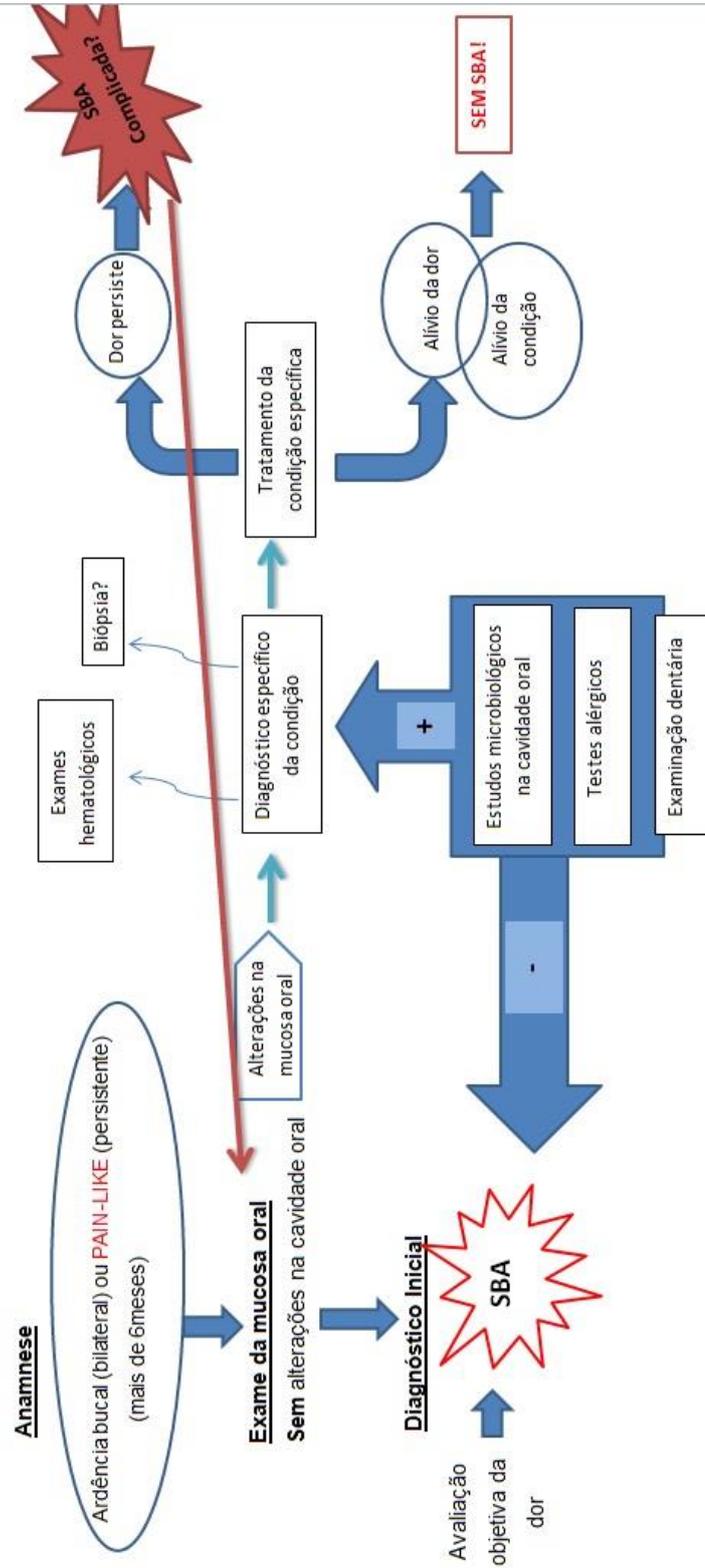


Figura 1: Algoritmo para o diagnóstico da Síndrome da Boca Ardente, proposto por *Scala et al. (2006)*. (sem autorização do autor) (6)

ANEXO II

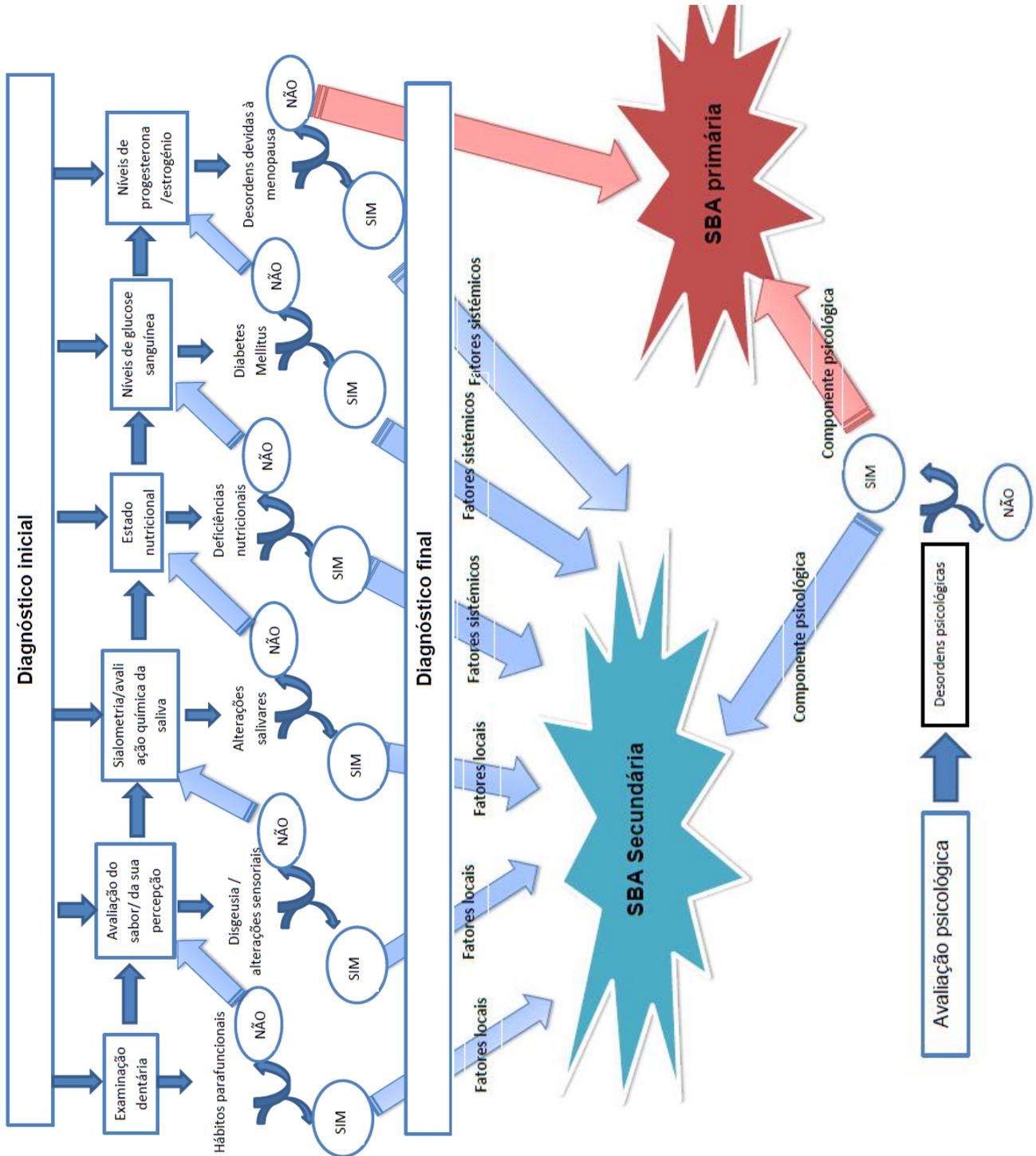


Figura 2: Algoritmo proposto por *Scala et al. (2006)* para o diagnóstico diferencial entre Síndrome da Boca Ardente Primária e Secundária. (sem autorização do autor) (6)

ANEXO III



DECLARAÇÃO

Monografia de Investigação/Relatório de Atividade Clínica

Declaro que o presente trabalho, no âmbito da Monografia de Investigação/Relatório de Atividade Clínica, integrado no MIMD, da FMDUP, é da minha autoria e todas as fontes foram devidamente referenciadas.

29/05/2014

Ana Rita de Sousa Gonçalves Zão

Ana Rita de Sousa Gonçalves Zão

ANEXO IV



PARECER

(Entrega do trabalho final de Monografia)

Informo que o Trabalho de Monografia desenvolvido pela estudante Ana Rita de Sousa Gonçalves Zão com o título “Síndrome da Boca Ardente- etiologia e abordagem terapêutica” está de acordo com as regras estipuladas na FMDUP, foi por mim conferido e encontra-se em condições de ser apresentado em provas públicas.

29/05/2014

O Orientador

Pedro de Sousa Gomes

Professor Auxiliar da FMDUP