

Ana Rita de Jesus Meneses Simões

**Síndrome da Boca Ardente: Revisão da Literatura e Apresentação de um Caso
Clínico**

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde
Porto, 2016

Ana Rita de Jesus Meneses Simões

**Síndrome da Boca Ardente: Revisão da Literatura e Apresentação de um Caso
Clínico**

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde
Porto, 2016

Ana Rita de Jesus Meneses Simões

**Síndrome da Boca Ardente: Revisão da Literatura e Apresentação de um Caso
Clínico**

Dissertação apresentada à Universidade
Fernando Pessoa como parte dos requisitos
para obtenção do grau de Mestre em
Medicina Dentária.

(Ana Rita de Jesus Meneses Simões)

Resumo: O presente trabalho trata-se de uma revisão da literatura existente acerca da Síndrome da Boca Ardente e é colmatado com a apresentação de um caso clínico. Nele são apresentados e discutidos todos os parâmetros da doença com o objectivo final de apresentar e confrontar a informação já existente. O trabalho foi elaborado sempre visando a aplicação da informação na prática clínica do médico dentista generalista.

Introdução: A Síndrome da Boca Ardente é uma doença identificada pela *International Association for the Study of Pain* como “uma entidade nosológica distinta” caracterizada por “sensação de dor ou ardor incessante acompanhada pela ausência de alterações objectivas na mucosa oral”.

Objectivo: Apresentar as características da doença e organizar a informação com o intuito da sua aplicação prática.

Materiais e métodos: Foi realizada uma pesquisa em duas bases de dados *Pubmed e Scielo*. Foram utilizados apenas artigos em inglês e preferivelmente com data de publicação a partir de 2000, embora não tenham sido usados limites temporais. O critério de inclusão foi o acesso ao texto integral.

Conclusão: Foi possível concluir que é ainda necessário aprofundar a investigação no que diz respeito à fisiopatologia da doença, para que se avance para conclusões acerca da manutenção e tratamento de um paciente com Síndrome da Boca Ardente. Por outro lado, depois da organização das evidências relativas à história médica e exame clínico, a questão que se prende com o atraso de diagnóstico é uma que é merecida atenção e para a qual a transmissão de informação parece ser a solução.

Palavras-chave: : “*Burning Mouth Syndrome*”, “*idiopathic oro-facial pain*”, “*Burning Mouth Syndrome AND xerostomia*”, “*Burning Mouth Syndrome AND salivar flow*”, “*treatment AND Burning Mouth Syndrome*”, “*Burning Mouth AND depression*”

Abstract: This paper this is a review of the existing literature on the Burning Mouth Syndrome and is clogged with the presentation of a clinical case. In it are presented and discussed all the parameters of the disease with the ultimate goal to present and confront the existing information. The work was always drawn towards the implementation of the information in the clinical practice for the general dentist.

Introduction: Burning Mouth Syndrome is a disease identified by the International Association for the Study of Pain as "a distinct disease entity" characterized by "feeling of pain or constant burning accompanied by the lack of objective changes in the oral mucosa".

Objective: To present the characteristics of the disease and organize information with the purpose of its practical application.

Materials and methods: A survey was conducted in two databases *Pubmed and Scielo*. They were used only articles in English and preferably with publication date from 2000, although time limits were not established. The inclusion criterion was the access to the full text.

Conclusion: It was concluded that further research regarding the pathophysiology of the disease is still needed, in order to advance to conclusions about the maintenance and treatment of a patient with Burning Mouth Syndrome. On the other hand, after the organization of the evidence on the medical history and clinical examination, the question related to the delay of diagnosis is one that is worthy of attention and for which the transmission of information seems to be the solution.

Keywords: "*Burning Mouth Syndrome*", "*idiopathic orofacial pain*", "*Burning Mouth Syndrome AND xerostomia*," "*Burning Mouth Syndrome AND salivary flow*", "*therapeutic strategies AND Burning Mouth Syndrome*", "*Burning Mouth AND depression*".

Dedicatórias

À minha avó Teresa.

Agradecimentos

Quero agradecer em primeiro lugar à minha família. Aos meus pais, Ana Lúcia e Fernando, e aos meus avós, Luís, Graça, Meneses e Teresa, pela ajuda incondicional, paciência e, sobretudo, pela fonte de inspiração que foram e serão.

Aos meus amigos, porque são e serão sempre iguais a eles próprios.

E, por último, um agradecimento especial ao Dr. Pedro Trancoso por toda a ajuda que precisei para realizar este trabalho e pela ajuda que precisei para reconhecer as perspectivas do meu e só meu futuro caminho como Médica Dentista.

A todos agradeço e a todos garanto que um bocadinho deles fez este trabalho comigo.

Índice geral

I.	Introdução.....	1
II.	Desenvolvimento.....	2
	1. Materiais e Métodos.....	2
	2. Conceitos Gerais.....	2
	2.1. Definição de Sintoma, Sinal e Síndrome.....	2
	2.2. Nocicepção.....	2
	2.3. Percepção da dor.....	4
	2.4. Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.....	4
	2.5. Aldosterona, Cortisol e Andrógenos.....	5
	2.6. Interações Neuro-imuno-endócrinas.....	6
	2.7. Hipossalivação, Xerostomia e Disgeusia.....	7
	2.8. Menopausa.....	9
	3. Revisão Bibliográfica.....	9
	3.1. Considerações Etiológicas.....	9
	3.2. Considerações Epidemiológicas.....	15
	3.3. História Médica.....	15
	3.4. Apresentação Clínica.....	17
	3.5. Do exame médico ao diagnóstico.....	17
	3.6. Alternativas terapêuticas.....	18
	3.7. Prognóstico.....	25
	4. Caso Clínico.....	25
	4.1. História médica.....	25
	4.2. Apresentação clínica.....	26
	4.3. Discussão.....	28
III.	Conclusão.....	31
IV.	Bibliografia.....	33

Índice de imagens

Imagem 1: fotografias dos lábios superior e inferior.....	25
Imagem 2: fotografia da arcada superior.....	26
Imagem 3: fotografia da mucosa jugal esquerda.....	26
Imagem 4: fotografias da língua (vista lateral esquerda e direita e dorso).....	27

As fotografias foram obtidas na Clínica de Medicina Dentária da Universidade Fernando Pessoa.

Índice de tabelas

Tabela 1: interacções e constituição do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.....	4
Tabela 2: factores locais, sistémicos e psicológicos causadores de ardor oral.....	10
Tabela 3: informação a valorizar aquando da anamnese.....	16
Tabela 4: exames auxiliares de diagnóstico.....	17

Abreviaturas e siglas

ACTH – Hormona adrenocorticotrófica

ALA – ácido alfa lipóico

CRH – hormona libertadora da corticotrofina

ECA – enzima de conversão da angiotensina

GABA – ácido gama-aminobutírico

GnRH – hormona libertadora da gonadotrofina

IASP - *International Association for the Study of Pain*

LH – hormona luteinizante

MSH – hormona estimulante dos melanócitos

NK – *natural killer*

POMC – pró-opiomelanocortina

SNRI – inibidor da recaptção de serotonina e noradrenalina

SSRI – inibidor selectivo da recaptção de serotonina

SBA - Síndrome da Boca Ardente

I – Introdução

Descrita pela primeira vez no século XIX, a Síndrome da Boca Ardente, é uma doença identificada pela *International Association for the Study of Pain (IASP)* como “uma entidade nosológica distinta” caracterizada por “sensação de dor ou ardor incessante acompanhada pela ausência de alterações objectivas na mucosa oral”. A *International Headache Society* acrescenta a ausência de causas dentárias ou nos tecidos periorais e a ocorrência diária, durante mais de 2 horas/dia, durante 3 ou mais meses. Scala et al. (2003) identifica como características da síndrome: dor, localizada bilateralmente que perdura por, pelo menos, 6 meses na mucosa oral, sobretudo na língua que aparenta ser completamente saudável.

O estudo da dor, por se relacionar tanto com o bem-estar não só físico, como, sobretudo, psicológico, sempre foi uma área de especial interesse durante o percurso académico que termina com o presente trabalho. A Síndrome da Boca Ardente, para além de surgir associada a histórias de depressão e ansiedade, assume características de uma dor crónica, o que acarreta consequências lógicas na vida dos pacientes afectados. Procurar saber mais acerca desta doença surge, assim, num contexto também humanista.

Por se tratar de uma doença causadora de dor surda e à qual não estão ainda associados factores etiológicos claros nem características clinicas específicas, o diagnóstico torna-se difícil e, conseqüentemente, demorado (sendo a média 2 anos de atraso em pacientes com mais de 45 anos, em Portugal). Este trabalho visa apresentar a doença nas suas várias vertentes, expondo, de forma clara, as características-tipo que devem ser valorizadas no momento do diagnóstico para que este seja estabelecido o mais rapidamente possível, uma vez que o tempo decorrente entre o aparecimento dos sintomas e o início do tratamento terá influência na resposta ao mesmo (Silvestre-Rangil et al, 2010).

A presente revisão bibliográfica foi elaborada através de uma pesquisa feita em duas bases dados e, após selecção, os artigos foram submetidos a leitura crítica, a qual resultou em conclusões que serão apresentadas posteriormente.

II – Desenvolvimento

1. Materiais e Métodos

Para a realização do presente trabalho, foi realizada uma pesquisa bibliográfica da literatura existente acerca do tema em questão. Com este intuito, foi realizada uma pesquisa em duas bases de dados *Pubmed* e *SciELO*. Foram utilizadas as palavras-chave: “*Burning Mouth Syndrome*”, “*idiopathic oro-facial pain*”, “*Burning Mouth Syndrome AND xerostomia*”, “*Burning Mouth Syndrome AND salivar flow*”, “*treatment AND Burning Mouth Syndrome*”, “*Burning Mouth AND depression*”. Não foram utilizados limites temporais, no entanto, preferiram-se artigos publicados a partir de 2000. Só foram utilizados artigos em inglês. Resultaram da pesquisa na *Pubmed* um total de 846 artigos e de 31 artigos na *SciELO*. Desta pesquisa foram seleccionados vinte e três artigos, sendo o critério de inclusão o acesso ao texto integral.

2. Conceitos Gerais

2.1. Definição de Sintoma, Sinal e Síndrome

De acordo com as definições da semiologia médica, sintoma trata-se de qualquer alteração da percepção normal que a pessoa tem do próprio corpo (metabolismo, sensações), ou seja, é uma entidade subjectiva. Por outro lado, um sinal pode ser percebido ou medido por um segundo elemento, o profissional de saúde, tornando-se numa entidade objectiva.

O termo síndrome define-se como o conjunto de sinais e sintomas que definem doenças produzidas por causas diversas, ou seja, geralmente, é utilizado para definir uma doença que afecta mais do que um sistema orgânico.

2.2. Nocicepção

Nocicepção ou algesia são termos médicos utilizados para designar a recepção, transmissão, modulação e percepção de estímulos agressivos. Os receptores do dano chamam-se nociceptores e transmitem a informação dolorosa do sistema nervoso

periférico para o sistema nervoso central, onde é interpretado como dor. Este processo está intimamente ligado com o sistema límbico e as respostas emocionais.

A dor pode ser induzida num nociceptor de três formas específicas:

- Estimulo mecânico (mecanoceptor)
- Estímulo térmico (termoceptor)
- Estímulo químico (quimioceptor, isto é, mediador químico ou neurotransmissor) – por exemplo, na inflamação (seja ela aguda ou crónica) ocorre destruição de algumas células ou mesmo liberação de algumas substâncias que são capazes de estimular algumas terminações nervosas (prostaglandinas) ou hipersensibilizá-las para outro estímulo.

Pode classificar-se a dor quanto à origem de três maneiras distintas:

- Dor nociceptiva: produzida pela estimulação de um nociceptor
- Dor neuropática: a dor existe no local da via de transmissão da dor sem estimulação do receptor, podendo decorrer de algum tipo de dano ao sistema somatossensorial em qualquer ponto ao longo de seu percurso; pode ser episódica, temporária ou crónica, persistente, podendo não estar associada a qualquer lesão detectável; é muitas vezes descrita como uma dor “ardente”
- Dor psicogénica: na prática, a dor psicogénica é diagnóstico de exclusão, quando nenhum mecanismo nociceptivo ou neuropático pode ser identificado.

Relativamente às vias da dor e à sua classificação temporal:

- A dor aguda: está relacionada temporalmente e localmente com a lesão causadora, ou seja, funciona como um sinal de alerta, assumindo uma função protectora; é transmitida por fibras A δ que são pequenas e mielinizadas ao córtex somatossensorial

- A dor crónica: é descrita como difusa e espalhada; está associada às fibras C que são fibras pequenas e amielinizadas; é transmitida ao tronco encefálico e matéria cinzenta periaquedutal.

2.3. Percepção da dor

Para falar de percepção de dor é necessário referir os receptores opióides (receptores celulares para neurotransmissores presentes no sistema nervoso). Estes receptores são responsáveis pela condução e integração de informações dolorosas. Estão distribuídos por várias zonas do corpo, no entanto, apresentam uma distribuição selectiva pelo sistema límbico e matéria cinzenta periaquedutal. Podem ser de três tipos: μ (efeito mais significativo na resposta analgésica), κ e δ .

Os opióides são os ligantes, isto é, os neurotransmissores que se ligam aos receptores. Estes podem ser endógenos ou exógenos. Os ligantes endógenos são as encefalinas, endorfinas e dinorfinas (os genes que as codificam são diferentes). A pro-opiomelanocortina (POMC) trata-se de uma molécula precursora que, depois de clivada, dá origem a diversas hormonas. Esta importante molécula é sintetizada por: células da adenohipófise, células do lobo intermédio da hipófise, neurónios do núcleo arqueado do hipotálamo, populações menores hipotalâmicas do tronco encefálico e por melanócitos na pele. Dá origem a hormonas que ficam armazenadas em vesículas e que são libertadas perante estímulos adequados, sendo elas:

- O α -MSH produzido por neurónios no núcleo arqueado possui funções cruciais na regulação do apetite e do comportamento sexual humano, enquanto o α -MSH secretado pelo lobo intermediário da pituitária regula a produção de melanina
- ACTH
- β -Endorfina é um peptídeo opióide endógeno; esta hormona liga-se aos receptores opióides do tipo μ e δ que estão amplamente distribuídos, embora existam em maior concentração nas zonas de modulação do comportamento afectivo, regulação do sistema autónomo e funções neuroendócrinas (bulbo e eminência média do hipotálamo).

2.4. Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal

Órgão	Glândula ou célula	Hormona	Alvo
Hipotálamo	Agrupamento de neurónios	Hormonas tróficas (nomeadamente CRH e GnRH)	Adenohipófise
Neurohipófise	Extensões de neurónios hipotalâmicos	Oxitocina Vasopressina (ADH)	Mamas e útero Rins
Adenohipófise	Glândula	Prolactina Somatotropina ACTH TSH FSH LH	Mamas Tecidos diversos Córtex Adrenal Glândula Tiróide Gónadas Gónadas
Córtex Adrenal	Glândula	Aldosterona Cortisol Andrógenos	Rins Tecidos diversos Tecidos diversos

Tabela 1 – interacções e constituição do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal

2.5. Aldosterona, Cortisol e Andrógenos

O papel da aldosterona é o equilíbrio electrolítico, através da estimulação da reabsorção activa de sódio a nível tubular, no rim. Os estímulos positivos para a sua produção são a diminuição da concentração de sódio, o aumento da concentração de potássio, a angiotensina II (sistema renina-angiotensina) e a ACTH, estes estão relacionados e cada um facilita a acção do outro. Outros factores como as β -endorfinas, a acetilcolina e a serotonina têm também vindo a ser considerados estímulos para a produção de aldosterona, bem como a dopamina com efeito inibitório. O padrão de produção circadiano é independente destes estímulos, parece ser uma propriedade intrínseca da glândula, sendo o pico de secreção às 8h da manhã e o mínimo às 23h da noite. Para além da sua influência no rim, também altera as trocas iónicas na saliva.

O cortisol modera a resposta ao *stress*: aumenta a concentração de glicose plasmática, tem efeito imunossupressor reduzindo a resposta inflamatória e tem uma acção permissiva sobre o glucagon e as catecolaminas. A sua produção é maior durante o dia, diminuindo ao longo do dia e aumentando durante o sono. Apresenta efeito sobre o tracto gastrointestinal, aumentando a secreção de ácido clorídrico, pepsina e tripsina pancreática.

Os andrógenos, como a dehidro-epiandrosterona e androstenediona, são responsáveis pelas características sexuais primárias masculinas. Embora a grande quantidade de estrogénio seja produzida nos ovários, a androstenediona adrenal pode dar origem, na corrente sanguínea, aos esteróides sexuais, progesterona e estrogénio. O estrogénio controla as características sexuais primárias femininas. Para além disso, os estrogénios actuam a nível renal (reabsorção de sódio), a nível hepático (promovem a síntese de algumas proteínas), a nível vascular (efeito vasodilatador e anti-vasoconstritor). Os andrógenos promovem a retenção de fósforo, potássio, sódio e cloro.

2.6. Interações Neuro-imuno-endócrinas

A interacção entre corpo e mente é um campo que tem vindo a ser explorado mas acerca do qual ainda pouco se sabe. As doenças psicossomáticas e o efeito placebo são duas entidades médicas reconhecidas há muitos anos, embora existam mais questões do que respostas acerca do mecanismo através do qual elas actuam.

Acerca da interacção entre sistema imunológico, nervoso e endócrino, sabemos hoje que:

- Os três sistemas partilham sinais moleculares (hormonas) e receptores comuns, por exemplo: os linfócitos secretam ACTH (hormona adrenocorticotrófica), bem como CRH (hormona hipotalâmica libertadora da corticotropina) e as células NK possuem receptores opióides e β adrenérgicos.

- As hormonas e neuropéptidos podem alterar a função das células imunes: sabe-se que o aumento das concentrações plasmáticas de cortisol relacionado com o *stress* está associado ao decréscimo da produção de anticorpos, depressão da produção linfocitária e diminuição da actividade das células NK; sabe-se também que a substância P (neuropéptido que facilita, entre outros processos inflamatórios, a nocicepção) induz a desgranulação dos mastócitos no trato intestinal.
- As citocinas do sistema imunológico podem afectar a função neuroendócrina: indução de resposta ao *stress* no sistema nervoso central através da libertação de citocinas, como resposta a uma agressão.

O resultado é uma rede complexa de sinais químicos, regulada através de um mecanismo de retroalimentação negativa, que está sujeita à modulação por factores externos, como: estímulos físicos e emocionais integrados no cérebro ou agentes stressantes patogénicos integrados pelo sistema imunológico.

2.7. Hipossalivação, Xerostomia e Disgeusia

Hipossalivação e xerostomia distinguem-se precisamente por se tratarem de um sinal e um sintoma, respectivamente. A hipossalivação é a redução efectiva do fluxo salivar e pode ser medida com o recurso a uma sialometria, e é necessário saber o índice de fluxo em repouso e o índice de fluxo estimulado. Esta condição associa-se a irritações da mucosa oral e dor à palpação ou aumento de volume das glândulas salivares major.

A xerostomia é a sensação de boca seca, sendo que pouca ou nenhuma relação apresenta com a quantidade de saliva secretada.

O volume de saliva secretada, em condições basais de repouso anda em torno de 1 ml/min. As variações deste volume como as de composição da saliva devem-se à acção de factores controladores da secreção salivar, sendo o principal o sistema nervoso autónomo.

Os factores que podem ocasionar a xerostomia/hipossalivação são vários, entre eles o equilíbrio emocional, visto que o funcionamento das glândulas salivares depende do bom funcionamento dos sistemas nervoso simpático e parassimpático. O *stress* provoca desequilíbrio desse sistema, diminuindo a produção de saliva.

O sistema nervoso simpático induz a produção da adrenalina, hormona vasoconstritora produzida pela medula adrenal e ainda estimula a contractilidade de certas células (mioepiteliais) que envolvem as regiões responsáveis pela produção de saliva. O resultado dessa estimulação é a expulsão da saliva pré-formada, aumentando transitoriamente o fluxo salivar. Após alguns instantes, o fluxo salivar começa a diminuir devido à redução da irrigação sanguínea determinada pela vasoconstrição simpática (redução do calibre do vaso e conseqüente diminuição da irrigação sanguínea). Sendo assim, quando há uma hiperactividade simpática, há uma diminuição da produção de saliva.

A xerostomia/hipossalivação surge associada a um vasto número de factores:

- Idade
- O fumo do tabaco
- Doenças auto-imunes como Síndrome de Sjogren e Diabetes melitus, entre outras
- Doenças sistémicas como perturbações renais, hipertensão, fibrose quística
- Toma continuada de alguns medicamentos como antidepressivos, anti-hipertensores, anticonvulsivos
- Radioterapia à cabeça e pescoço.

É, portanto, necessário distinguir a xerostomia da verdadeira hipofunção secretora. A xerostomia pode ser resultado de uma disfunção sensorial oral, sendo que a queixa de “boca seca” geralmente vem acompanhada de “ardor”.

Disgeusia é o termo utilizado para fazer referência a qualquer distúrbio do paladar. O paladar é um estímulo importante para a produção de saliva e, vice-versa, a saliva é necessária para a percepção do sabor. O paladar é também influenciado pela composição salivar. Assim, tanto a quantidade quanto a qualidade da saliva podem

influenciar a sensação gustativa. Esta condição pode, também, ser provocada por lesões em estruturas do sistema nervoso: lesão no nervo periférico, lesão no tronco encefálico ou talâmica, tornando-se um processo neuropático.

2.8. Menopausa

A menopausa é o momento, na vida da mulher, em que acontece o término dos ciclos reprodutivos não pela cessação de produção de GnRH por parte do hipotálamo ou de gonadotrofinas por parte da hipófise, mas sim pela incapacidade de resposta dos ovários. Na ausência de retroalimentação negativa, as concentrações de gonadotrofinas aumentam abruptamente.

Como foi dito anteriormente, os maiores produtores de estrogénio são os ovários. Na menopausa, esta produção cessa, ou seja, o estrogénio passa a ser produzido apenas através da androstenediona adrenal, na corrente sanguínea.

A menopausa é acompanhada por um conjunto de sinais e sintomas que se relacionam com o conjunto de alterações fisiológicas (queda dos níveis de estrogénio) que acontece nesse período. Entre outros, alguns são:

- Ansiedade, depressão e alterações de humor (parecem relacionar-se com alterações na síntese de neurotransmissores, como a dopamina e a acetilcolina)
- Enfraquecimento da pele, cabelo e unhas (a produção de colagénio parece estar relacionada com os níveis de estrogénio)
- Osteoporose
- Dores articulares

3. Revisão Bibliográfica

3.1. Considerações Etiológicas

A etiologia da síndrome é pouco clara e diversos estudos têm sido realizados com o objectivo de compreender a sua origem. Embora os resultados não tenham sido claros, foi possível distinguir duas teorias principais (Coculescu et al., 2014):

- a) SBA com origem multifactorial
- b) SBA como expressão de problemas psicológicos

Existem ainda autores que defendem a seguinte classificação:

- a) SBA primária (essencial/idiopática), cujas causas não se conseguem identificar
- b) SBA secundária (causada por factores locais ou sistémicos)

Quando se fala de uma origem multifactorial, existe um leque de possíveis causas locais, sistémicas, psicológicas, neurológicas e ainda a idiopatia que podem ser associadas à SBA.

Em termos de factores predisponentes destacam-se a idade, sexo e o período perimenopausa, no caso das mulheres. A SBA pode surgir entre os 27-87 anos de idade, sendo a idade de média 61 anos (Coculescu et al., 2014). Klasser et al. (2012) acrescentou que raramente surge antes dos 30 anos. Segundo Gurvits et al. (2013), as mulheres são afectadas 2,5-7 vezes mais do que os homens e 90% das mulheres afectadas estão na idade da menopausa (3 anos antes ou até 12 após). Alguns autores, como Woda et al. (2009), associam o facto de a SBA surgir sobretudo na idade perimenopausa ao facto de se tratar de uma altura em que os níveis hormonais da mulher se alteram, o que provoca estados de ansiedade, *stress* e até depressão.

Ao longo da história, têm vindo a ser apontados diversos factores causais: locais e sistémicos. Os factores locais serão aqueles que irritam directamente a mucosa oral.

Coculescu et al. (2014) refere trauma e alterações dentárias bem como hábitos parafuncionais (bruxismo ou tiques linguais) como sendo factores locais desencadeantes de ardor oral.

Associam-se, também, ao ardor oral lesões como Líquen Plano Oral, Glossite Migratória/Língua Geográfica e Língua Fissurada (Coculescu et al., 2014).

Pacientes a fazer radioterapia da cabeça e pescoço são também susceptíveis ao ardor oral (Coculescu et al., 2014).

A xerostomia é um dos principais sintomas associados à SBA: Coculescu et al. (2014), fala numa prevalência de 34 a 39%. A qualidade e quantidade de saliva é, também, um assunto relevante, uma vez que autores como López-Jornet et al. (2009), encontraram alterações nos níveis salivares de sódio, lisozima, amílase e imunoglobulinas nos pacientes com SBA, quando comparados com um grupo controlo. A xerostomia é um sintoma que pode, ou não, estar associada a hipossalivação, isto é, à secreção insuficiente de saliva. A hipossalivação pode relacionar-se com algumas condições como o consumo de medicamentos, ansiedade e *stress* ou doenças auto-imunes como a Síndrome de Sjögren, entre outras.

A etiologia imunitária pode, também, ser considerada um factor causal local e/ou sistémico. Ácido ascórbico, canela, ácido nicotínico, propileno glicol e ácido benzóico (antigénios alimentares), bem como ligas de zinco, cobalto, mercúrio, ouro e paládio utilizadas nos dispositivos médico-dentários, lauriléter sulfato de sódio (detergente presente em muitos dentífricos), anti-sépticos como o eugenol ou até a clorhexidina foram apontados como agentes locais causadores de ardor, por reacções de hipersensibilidade ou alérgicas. López-Jornet et al. (2010) reportou casos de remissão após eliminação do contacto com o alergénio. Em termos sistémicos, Bartoshuk (2013), refere deficiências vitamínicas (B1, B2, B6, B12, C e ácido fólico), bem como em deficiências de ferro (anemia).

Coculescu et al. (2014) dá, também, importância às infecções orais, com especial atenção nas infecções por *Candida albicans*. No entanto, infecções bacterianas por: *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Fusobacterium*, *Staphylococcus aureus* e, sobretudo, por *Helicobacter pylori* (encontrada em 86% de biopsias de mucosa oral realizadas em pacientes com SBA, López-Jornet et al. (2010)) também fazem parte da panóplia de microorganismos causadores de infecção que pode resultar em ardor oral, segundo Coculescu et al. (2014).

A possibilidade de relação com um distúrbio hormonal surge imediatamente quando se observa que a maior prevalência é verificada em mulheres, na idade peri-menopausa e quando, na sua maioria, os pacientes afectados reportam uma melhoria durante a manhã.

É, então, de esperar que tenham sido associadas à doença causas hormonais como hipoestrogenemia, hipotiroidismo, diabetes mellitus (surge aqui a possibilidade de uma relação com neuropatia diabética, bem como a hipofunção das glândulas salivares) e doenças imunológicas que afectem glândulas endócrinas nomeadamente as supra-renais e a tiróide (López-Jornet et al., 2010).

Existem estudos centrados na toma de fármacos que possa induzir ardor. Coculescu et al. (2014) revela que estes estudos dão especial importância aos anti-hipertensivos, sobretudo inibidores da enzima de conversão da angiotensina (por exemplo, captopril, enalapril e lisinopril), diuréticos e betabloqueadores. É de realçar que estes fármacos estão associados a terapia continuada. No entanto, mais uma vez, não se pode associar directamente a toma dos fármacos à SBA. É sabido que a toma prolongada de anti-hipertensivos está associada, não só a xerostomia, como a disgeusia no caso dos inibidores da ECA. Também é importante falar na medicação antidepressiva, nomeadamente nos antidepressivos tricíclicos, principalmente porque a SBA tem uma componente psicológica preponderante, ou seja, o paciente que nos chega ao consultório não raras vezes está ou esteve a fazer terapia com antidepressivos tricíclicos. Mais uma vez, a toma continuada de antidepressivos assim como dos inibidores da recaptção de serotonina está associada a xerostomia. Coculescu et al. (2014) refere também como sendo um factor sistémico a toma de anti hiperglicémicos, benzodiazepinas (utilizadas no tratamento de situações de depressão e ansiedade e, como veremos mais à frente, da própria SBA), neurolépticos, anti-histamínicos e antiretrovirais.

A neuropatia é, sem dúvida, a hipótese mais tentadora e a dor psicossomática parece ser uma hipótese (López-Jornet et al., 2010). Forssell et al (2002), através da observação do reflexo de pestanejar e de testes quantitativos de sensibilidade, observou que 89% dos pacientes observados (grupo heterogéneo de pacientes, com uma idade média de 60 anos, 18 meses de sintomatologia, média de 5.0 na escala de dor VAS – alguns pacientes com problemas cardiovasculares, 10 pacientes apresentavam problemas articulares ou fibromialgia, 5 pacientes relataram história de depressão ou ansiedade, 1 apresentava uma doença somática, 1 paciente com esclerose múltipla e 1 com neuropatia diabética; alguns pacientes realizavam terapia cardiovascular com medicação, 3 terapia de reposição hormonal, 4 terapia antidepressiva e 20 sem medicação) apresentavam resultados anormais nos testes realizados: 3/4 dos testados

apresentou hipoestesia, 1/5 dos pacientes cujo resultado do reflexo do pestanejar era anormal, apresentou um aumento da resposta a estímulos térmicos, o que nos coloca num cenário de neuropatia. Forssell et al. (2002) observou ainda uma diminuição da densidade das fibras intra-epiteliais através da observação de biopsias da pele, o que sugere uma possível degenerescência acelerada das fibras sensoriais trigeminais como consequência de uma perturbação generalizada das fibras pequenas. Lauria et al. (2005), observou uma degeneração axonal no epitélio e nos nervos sub-papilares em biopsias da mucosa oral. Grémeau-Richard et al. (2010) sugere uma possível desregulação simultânea dos esteróides adrenais, das gonadas e neuroactivos, o que irá resultar numa neuropatia. A causa desta desregulação permanece desconhecida mas a possibilidade de uma causa genética não é excluída. A utilização de lidocaína como potencial resolução da sintomatologia foi testada por Grémeau-Richard et al. (2010), através de um estudo em que comparou o bloqueio do nervo lingual com injeção de lidocaína ou com solução salina e a utilização de clonazepam tópico. Tendo em consideração o número total de participantes no estudo como um todo (n=20), a diferença entre a eficácia da injeção de lidocaína e de solução salina não foi significativa. No entanto, depois da administração da injeção, Grémeau-Richard et al. (2010) conseguiu distinguir dois grupos: um grupo que chamou “periférico” e um outro que chamou “central”. Os valores da escala de VAS foram obtidos antes da injeção e 15 minutos após. O grupo periférico (n=10) registou uma descida na escala de VAS de $4,3 \pm 3,1$ cm após a injeção com lidocaína e de $0,9 \pm 0,3$ cm após a injeção com solução salina (p=0,02), enquanto que o grupo central (n=7) registou um aumento na escala de VAS de $-0,8 \pm 2,6$ cm após injeção com lidocaína e uma descida de $1,5 \pm 3,0$ cm após injeção com solução salina (p=0,15). Os dois grupos foram, mais tarde, submetidos a terapia com clonazepam tópico (Rivotril®) durante 3 semanas, dissolvendo meio comprimido (1mg) na boca durante 3 minutos, 3x/dia, depois da refeição; no grupo periférico registou-se, ao fim de 21 dias, uma descida na escala de VAS de $2,9 \pm 3,1$ cm e no grupo central de $0,5 \pm 1,1$ cm, no entanto, a diferença não foi estatisticamente significativa (p=0,07). Estas diferenças, embora possam resultar de uma técnica pouco sensível de bloqueio, sugerem, também, que a SBA pode afectar tanto o sistema nervoso periférico como ter uma causa central, ou seja, sugerem que os mecanismos biopatológicos da SBA são, possivelmente heterogéneos, embora a sua expressão possa ser semelhante.

Surgiu recentemente o termo “*supertaster*”, este termo é utilizado para designar um grupo de pessoas, sobretudo mulheres, que apresentam uma maior quantidade de papilas fungiformes na zona anterior da língua. Esta condição está associada a algesia não específica e severa e pode, portanto, estar também na origem de uma sensação de ardor (Bartoshuk, 2013). Pode, então, sugerir-se uma interacção entre a percepção do sabor e os mecanismos de nocicepção das fibras sensoriais dos nervos corda do tímpano e glossofaríngeo, no sistema nervoso central, o que levará a uma desinibição central e, conseqüentemente, a uma hiperactividade dos mecanismos nociceptivos trigeminais o que leva ao aparecimento da sensação de ardor oral (López-Jornet et al., 2010).

As causas psicológicas passam sobretudo por depressão, ansiedade, situações de doença obsessiva-compulsiva, doenças somáticas, cancerofobia e *stress*. Embora não tenha sido possível estabelecer uma relação causal directa entre a SBA e estas condições, elas têm um papel importante no que diz respeito à percepção da dor, sendo capazes de aumentar ou diminuir a transmissão nervosa, nomeadamente quando se fala em nocicepção.

Antes de se falar da etiologia da SBA primária, isto é, idiopática, é necessário distinguir o sintoma e a doença. Até aos dias de hoje não se chegou a nenhuma conclusão clara quando se discute se determinados achados, sobretudo relativos à etiologia, são causa ou consequência. Quando se fala de uma SBA secundária a um factor local ou sistémico, a definição da IASP cai por terra, isto é, o ardor oral passa a ter uma causa observável, passando então a ser um sintoma e não uma “entidade nosológica”. Assim sendo, falar de factores causais locais não faz sentido quando a definição da doença afasta todas as causas observáveis que possam levar a um diagnóstico de SBA. No entanto, é essencial saber os factores que podem causar ardor oral para que se possa realizar um diagnóstico de exclusão o mais completo possível.

Factores Locais	Factores Sistémicos	Factores Psicológicos
Trauma/ alterações dentárias	Deficiências nutritivas	Depressão
Agentes irritantes da mucosa oral (mecânicos ou químicos)	Doenças endócrinas	Ansiedade
Hábitos parafuncionais	Hipossalivação	Doença Obsessiva-Compulsiva
Reacções Alérgicas ou de hipersensibilidade	Medicação	Doenças Somáticas

Infecções bacterianas, fúngicas ou víricas	Disgeugia	Cancerofobia
Hipossalivação e Xerostomia	Refluxo gastro-esofágico	Causadores de <i>stress</i> psicossociais
Lesões da mucosa oral		

Tabela 2 – Factores locais, sistémicos e psicológicos causadores de ardor oral

3.2. Considerações Epidemiológicas

Para conseguir resultados fiáveis no que diz respeito à epidemiologia é necessário, primeiro, ter em conta a diferença entre a síndrome e o sintoma. Para isto, é necessário garantir critérios de diagnóstico rigorosos. A grande variedade de valores de incidência obtidos nos diferentes estudos deve-se, em grande parte, a este problema.

Forssell et al. (2014), ao falar de epidemiologia, refere um estudo que considera ter sido realizado recorrendo a critérios de diagnóstico rigorosos e estritos (Bergdahl et al., 1999). Este estudo revela uma incidência de 3,7% em adultos (5,5% nas mulheres e 1,6% nos homens) e diz-nos que a prevalência de SBA aumenta com a idade, tanto nos homens como nas mulheres, sendo que a maior prevalência se regista nas mulheres entre os 60-69 anos (12%). Já Klasser et al. (2012) refere uma prevalência entre 0,5-7%.

3.3. História Médica

Numa patologia que se define com a “ausência de lesões objectivas”, a história médica/anamnese ganha especial importância. Existe uma série de perguntas que devem ser incluídas numa conversa o mais relaxada possível, às quais, geralmente, o próprio paciente acaba por responder sem que seja necessário fazer a pergunta directa.

Não raras vezes aquando da investigação da queixa principal, o paciente refere que já visitou algumas especialidades médicas e que até agora nada nem ninguém conseguiu resolver o problema ou fornecer um diagnóstico.

A maioria dos pacientes afectados descreve a dor como uma “sensação de queimadura”, dor “chata” ou surda, geralmente bilateral e simétrica (no entanto pode surgir apenas unilateralmente), e sobretudo no terço anterior da língua, zona anterior do palato duro e lábios; podendo, também, surgir noutros locais da cavidade oral, nomeadamente na

mucosa jugal (Forssell et al., 2014). Normalmente, essa dor não segue o trajecto anatómico de nenhum nervo periférico.

A maioria dos pacientes refere que está melhor de manhã e que a dor quase parece desaparecer, no entanto, ao longo do dia, a sintomatologia vai piorando e culmina numa dor severa, à noite (é muitas vezes utilizado o termo “insuportável” na descrição da dor). Alguns pacientes referem uma dor constante, enquanto outros falam numa dor intermitente (Forssell et al., 2014).

Forssell et al. (2014) e Bergdahl et al. (1999) dizem-nos que mais de 50% dos pacientes afectados com SBA se queixam de “boca seca”, ou seja, xerostomia.

Bergdahl et al. (1999) refere uma percentagem de 70 % no que diz respeito ao número de pacientes com SBA que relatam disgeusia persistente, referindo, tipicamente, um sabor metálico ou amargo.

Geralmente, é também referido que os alimentos sólidos e líquidos funcionam como factores aliviadores.

Segundo Forssell et al. (2014), os pacientes com SBA referem mais problemas relacionados com a saúde e, sobretudo, com dor. Sugerindo, assim, uma alteração no processamento da dor.

Como já tem vindo a ser falado neste trabalho, a componente psicológica tem um papel preponderante na SBA. É comum a referência a episódios marcantes que aconteceram há relativamente pouco tempo na vida dos pacientes, os quais levaram a situações de depressão e/ou ansiedade, que podem, ou não, ter sido medicadas com antidepressivos tricíclicos e/ou ansiolíticos.

Ao contrário de outras patologias que provoquem dor, a SBA não tem qualquer interferência no sono.

Assim sendo, para além das perguntas clássicas de uma correcta e completa anamnese, há uma série de perguntas que não devem ser esquecidas no momento da recolha de informação (tabela 3).

Perguntas que devem ser valorizadas aquando da recolha de

informação

1. Como descreve a dor?
2. Há quanto tempo?
3. É sempre igual ao longo do dia?
4. O que a faz melhorar/piorar?
5. Em que zona(s)?
6. Sente alterações na quantidade e qualidade da saliva?
7. Sente alterações no paladar?
8. Consegue associar o aparecimento da dor a algum evento específico na sua vida?
9. Nota recentemente variações de humor?
10. Toma algum tipo de medicação?

Tabela 3 – Que informação valorizar no momento da anamnese

3.4. Apresentação Clínica

Relativamente à apresentação clínica, como já foi referido e segundo a definição da SBA, a apresentação clínica é caracterizada pela ausência de lesões observáveis. Isto não invalida que, na altura do exame clínico, o paciente em questão não apresente nenhum tipo de lesões na cavidade oral. Significa, isso sim, que, antes de ser realizado o diagnóstico, as lesões que possam existir devem ser tratadas. Muitas vezes o próprio paciente associa a lesão, caso exista, à dor. É, então, de esperar que este facto atrase ainda mais o diagnóstico que, como veremos mais à frente, é um diagnóstico dito de exclusão.

3.5. Do exame médico ao diagnóstico

Depois de realizado o exame médico, isto é, a história médica e o exame clínico objectivo, já se recolheu alguma informação, no entanto, embora esta fase seja de especial importância, podem ser considerados outros meios de exploração, ou seja, meios auxiliares de diagnóstico com o único objectivo de exclusão de outras condições que possam causar ardor bucal e confundir assim o diagnóstico de SBA primária. Por outras palavras, depois de estabelecido o diagnóstico diferencial, os exames auxiliares de diagnóstico são uma ajuda pertinente.

A tabela 4 relaciona exames auxiliares diagnóstico com a condição que estes possam despistar.

Hemograma Completo	Anemia
Níveis séricos de ferro, vitamina B12 e folato eritrócitário	Carências
Glicémia	Diabetes mellitus
Testes de fluxo salivar (sialometria)	Hipossalivação
Investigação imunológica sanguínea; Pesquisa de anticorpos anti-Helycobacter pylori	Síndrome de Sjögren; Infecção por Helicobacter pylori
Testes epicutâneos de alergia	Alergias
Biopsia Oral	No caso de existir alguma lesão; Observação da densidade das fibras nervosas intra-epiteliais
Verificação do ajuste das próteses, caso existam	Possíveis lesões traumáticas
Avaliação Psicológica	
Quantificação do estradiol sérico	Mulheres

Tabela 4 – Exames auxiliares de diagnóstico

3.6. Alternativas Terapêuticas

Até aos dias de hoje, o tratamento de SBA permanece baseado em conhecimento empírico e depende muito da condição do paciente no momento em que chega ao consultório e da experiência clínica do médico dentista.

Coculescu et al. (2014) separou em três grupos as orientações terapêuticas que se podem assumir aquando da decisão relativa à terapia de SBA. Assim sendo, fala-nos de um propósito triplo: melhorar a sintomatologia, corrigir os distúrbios biológicos ou morfológicos e terapia psicoemocional. Assumindo que estamos a falar de SBA primária, corrigir os distúrbios biológicos ou morfológicos deixa de fazer sentido, uma vez que a terapia da SBA secundária será dirigida ao factor causal ao qual é secundária. Assim como separar a resolução da sintomatologia da terapia psicoemocional poderá não ser muito sensato, uma vez que a dor psicossomática não é uma opção excluída.

Coculescu et al. (2014) aponta como principais terapias utilizadas para a SBA as benzodiazepinas (clonazepam), antidepressivos tricíclicos (amitriptilina) e antidepressivos da nova geração (inibidores selectivos da recaptação de serotonina - paroxetina e sertralina; e inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina - milnacipram), anticonvulsivos (gabapentina e pregabalina), capsaicina tópica/sistémica, ácido alfa lipoico, cloridrato de benzydamina, suplementos vitamínicos e/ou zinco e ferro, terapia de substituição hormonal e terapia cognitiva, bem como, terapia de grupo.

Terapias com sucralfato, lidocaína e anti-histamínicos também são referidas por Coculescu et al. (2014), no entanto, não mostraram melhorias significativas e, por isso, têm vindo a ser afastadas das opções primordiais de tratamento. Importa notar que estas substâncias são, tipicamente, utilizadas para resolução de sintomas locais, ou seja, são terapias dirigidas às queixas ou aos achados clínicos, o que, no caso da SBA primária, poderão não fazer sentido uma vez que, localmente, não existe nenhum sinal de lesão. Seguindo a mesma linha de raciocínio, os substitutos salivares, embora sejam também referidos como opção terapêutica por Coculescu et al. (2014), funcionam como redutores da xerostomia mas não do ardor.

As terapias com suplementos vitamínicos e/ou ferro e zinco, assim como a terapia de substituição hormonal são aplicadas nos casos em que os exames auxiliares de diagnóstico assim ditem, ou seja, podem ter algum efeito sobre o ardor oral mas não são a terapia de eleição no que diz respeito à SBA primária.

A acupunctura está também descrita na literatura como um tratamento alternativo para a redução da sintomatologia (Sardella et al., 2012).

Relativamente ao cloridrato de benzydamina, trata-se de um analgésico e anti-inflamatório não esteróide. Sardella et al. (1999) realizou um estudo duplamente cego, randomizado e controlado com placebo, com 30 pacientes, no qual procurou avaliar a eficácia do composto a 0,15% numa solução de bochecho. Depois de 4 semanas de tratamento, não se registaram diferenças significativas entre os três grupos: Grupo A – cloridrato de benzydamina (bochechos 3x/dia), Grupo B – placebo e Grupo C – não recebeu nenhum tipo de tratamento. A avaliação foi feita utilizando a escala VAS e 9/10 dos pacientes do Grupo A, 8/10 do Grupo B e 9/10 do Grupo C não reportaram qualquer tipo de resposta. Trata-se, então, de outro caso cuja terapia vai de encontro com a

resolução de uma situação local e com a qual não se verificam qualquer tipo de melhorias.

Relativamente às benzodiazepinas como tratamento da SBA, o clonazepam e o diazepam são os dois fármacos de eleição. Barker et al. (2009) realizou um estudo no qual comparou clonazepam (0,25 mg, 2x/dia) e diazepam (2 mg 2x/dia). Os participantes no estudo teriam a opção de trocar o esquema terapêutico caso não sentissem qualquer efeito ou sentissem efeitos colaterais. A duração do estudo variou entre menos de uma semana e 4 anos, sendo que mais pacientes mantiveram a terapia com clonazepam durante mais tempo, possivelmente porque o diazepam acarreta mais reacções adversas visto que o seu tempo de semi-vida é maior. Barker, K. et al. (2009) verificou diferenças significativas entre os valores da escala de VAS antes e depois do tratamento no que diz respeito à dor tanto nos pacientes medicados com clonazepam como com diazepam ($p=0,003$ e $p <0,001$, respectivamente; o valor de p para o diazepam mostra mais significância mas isto deve-se ao facto de a duração média de tratamento com este fármaco ter sido menor), e, embora não se tenham verificado diferenças estatisticamente significativas entre os dois fármacos, notou-se uma tendência para melhor resultado com clonazepam. Para além disso, Barker et al. (2009) realizou, também, um estudo relativo à qualidade de vida antes e depois do tratamento, no qual avaliou quais os parâmetros que teriam melhorado após tratamento. Mais uma vez, não houve significância estatística entre os dois fármacos mas notou-se uma tendência para um melhor resultado com clonazepam no que diz respeito à xerostomia, disgeusia e ansiedade. Utilizando uma escala de ansiedade e depressão, e comparando os níveis obtidos e a eficácia do tratamento, Barker et al. (2009) chegou à conclusão de que não existia correlação entre os dois parâmetros, ou seja, o ardor oral é independente do estado de depressão, uma vez que os níveis se mantiveram semelhantes antes e depois do tratamento. A dose de benzodiazepinas administrada neste estudo é uma dose subclínica, ou seja, é uma dose significativamente mais baixa do que a dose utilizada para tratamentos de ansiedade ou depressão. Sabe-se que o efeito do diazepam nunca é tópico, no entanto, não é tão claro que assim seja quando se fala do clonazepam. Gremeau-Richard et al. (2004), comparou a eficácia de clonazepam tópico (dissolvendo 1 mg de clonazepam na boca, sem engolir durante 3 minutos, após as refeições) com um grupo controlo (placebo). Registou, antes do tratamento (NS0), 5 minutos após (NS1) e

14 dias após (NS2), os valores de uma escala de dor que variaram entre 0 (sem dor) e 10 (dor máxima). O grupo que recebeu clonazepam (n=24) registou uma diferença na escala de dor entre NS0 e NS2 de $2.2\pm 0,6$ (diferença significativa), enquanto o grupo controlo (n=24) registou uma diferença de $0,6\pm 0,4$ (sem significância estatística), obtendo assim uma diferença significativa entre os dois grupos ($p=0,027$). No entanto, é necessário referir que se trata de um decréscimo relativamente pequeno nos valores da escala de dor e, para além disto, entre os pacientes do grupo do clonazepam, foi possível organizar 3 grupos distintos: no primeiro (n=9), o tratamento com clonazepam foi muito eficaz e os pontos desceram 4-7 unidades na escala, no segundo grupo (n=7), os pacientes sentiram uma ligeira melhoria e desceram 2-3 unidades na escala e no terceiro grupo (n=6) os pacientes não sentiram nenhuma melhoria ou pioraram, razão pela qual dois pacientes desistiram. Dos pacientes do primeiro grupo, 7 mantiveram a administração de clonazepam tópico durante, pelo menos, 6 meses e mostraram desejo de continuar com a terapia, sendo que, aos 6 meses, voltaram a registar uma diminuição de 2 ou mais pontos na escala de dor. Ou seja, o clonazepam tópico parece ter-se mostrado eficaz, no entanto, e mais uma vez, parece não se tratar de uma opção transversal a todos os pacientes.

Os antidepressivos tricíclicos ou tetracíclicos (amitriptilina, nortriptilina) foram usados no controlo da sintomatologia da SBA durante aproximadamente 40 anos, no entanto, a sua utilização tem vindo a cair em desuso, uma vez que estes medicamentos apresentam uma maior prevalência de reacções adversas, nomeadamente xerostomia e hipossalivação, sonolência e problemas urinários. Assim sendo, a utilização de antidepressivos tri e tetracíclicos tem vindo a ser substituída pela administração de antidepressivos da nova geração – inibidores selectivos da recaptção de serotonina (SSRI) e inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina (SNRI) – cujos efeitos secundários não são significativos quando comparados com os antidepressivos de antiga geração. A paroxetina e a sertralina são os dois fármacos SSRI que mais se utilizam na SBA. A duloxetina e o milnacipram são dois fármacos SNRI. Yamazaki et al. (2008), ao testar a paroxetina, obteve resultados em que 81% dos pacientes com SBA registaram um decréscimo na escala VAS de mais de 50%, com doses que podiam ir desde 10 mg até uma dose máxima de 30 mg (dependendo dos efeitos secundários ou da eficácia da resposta), uma vez por dia, à noite, durante 12 semanas. Embora os efeitos

secundários sejam menos frequentes e menos graves do que aquando da toma de antidepressivos tricíclicos, Yamazaki et al. (2009) registou náuseas em 32% dos pacientes, tonturas em 12%, sonolência em 8% e mal-estar em 7%; os efeitos secundários mais comuns da toma de antidepressivos tricíclicos (sede, obstipação e inconstância urinária) fizeram-se sentir em apenas 1 paciente. Kim et al. (2014) apresentou um caso clínico de uma mulher de 77 anos cujo nível de dor era de 80-90 pontos na escala de VAS, já tinha visitado Médicos Dentistas, Médicos de clinica geral, Neurologistas e Neuropsiquiatras; tinha já tentado uma terapia com gabapentina 1200 mg (3x/dia) e 0,5 mg de clonazepam tópico (3 a 4 vezes por dia) e, com esta terapia, reduziu 20 pontos na escala de VAS, no entanto, apresentou efeitos secundários, como tonturas e a sintomatologia reapareceu. Posteriormente, tentou-se o bloqueio bilateral do nervo lingual (4 mL de lidocaína a 1% e 10 mg de triamcinolona), de 2 em 2 semanas até às 4 semanas, sendo que os sintomas permaneceram; no mês seguinte, tentou-se a terapia combinada de 20 mg de nortriptilina (2x/dia) e 600mg de carbamazepina (3x/dia), mais uma vez, os sintomas persistiram e a sonolência impediu que a terapia se mantivesse; de seguida, foi prescrito um opióide, oxicodona/naloxona (20 mg, depois do pequeno-almoço que passou depois para 40 mg, 2x/dia) sendo que em momento algum se reportou qualquer tipo de melhoria. Por fim, a paciente iniciou um esquema terapêutico com duloxetina – um SNRI - (30 mg/dia, durante 2 semanas, que depois evoluiu para 60 mg/dia, 2 semanas), depois das 4 semanas de terapia com duloxetina, a paciente demonstrou uma descida de 50-60 pontos na escala VAS. Após 4 meses, a paciente classificava a dor com 0-10 pontos na escala VAS e, nos 16 meses de *follow-up* a paciente manteve-se assintomática. Ukai et al. (2013) obteve bons resultados com uma dose relativamente baixa de milacipran – SNRI- (25 mg/dia) num caso em que tanto a paroxetina (30 mg/dia) como a sertralina (25 mg/dia) falharam.

Os fármacos anticonvulsivos são apontados por alguns autores como mais uma opção terapêutica que pode ser considerada. A gabapentina e a pregabalina são os dois fármacos de eleição. Tratam-se de agonistas no neurotransmissor GABA inibidor da actividade central uma vez que é facilmente transportado pelo sistema nervoso central devido à sua alta lipossolubilidade. O mecanismo de acção deste tipo de fármacos não é totalmente conhecido, o que se sabe é que ele actua aumentando a descarga promovida pelo GABA mas sem se notar diferença no potencial de acção e sem afectar a corrente

dos canais de cálcio. Heckmann et al. (2006), para avaliar o potencial terapêutico da gabapentina na SBA, realizou um estudo piloto no qual participaram apenas 15 pacientes diagnosticados com SBA idiopática aos quais foi administrada uma dose inicial de gabapentina de 300 mg/dia, a qual poderia ir até a uma dose máxima de 2400 mg/dia, conforme a sintomatologia e os efeitos colaterais assim o ditassem. A média da duração do tratamento foi de 3,3 semanas. Os resultados foram obtidos através da avaliação dos pontos marcados pelos pacientes em algumas escalas: VAS de dor, de depressão e de humor, bem como através da avaliação de resultados em testes de sabor e olfacto. Concluiu que a gabapentina não tem efeito significativo em nenhum dos parâmetros avaliados, o que pode significar que a SBA não é resultado de uma disfunção neuropática primária. Já López-D'Alessandro et al. (2011), realizou um estudo comparativo no qual quis comparar a eficácia do ácido alfa lipóico (Grupo A, n=20 – 600 mg/dia, durante 2 meses), da gabapentina (Grupo B, n=20 – 300 mg/dia, durante 2 meses) e da combinação dos dois (Grupo C, n=20 – 600 mg/dia de ALA+300 mg/dia de gabapentina, durante 2 meses) com placebo (Grupo D, n=60 – 100 mg/dia de celulose, durante 2 meses). Os resultados foram avaliados através de uma escala construída para este estudo que ia de 0 (sem ardor) a 4 (ardor generalizado). López-D'Alessandro et al. (2011) concluiu que a possibilidade de apresentar melhoria, quando comparando com o grupo de controlo, é 7 vezes maior com ALA, 5,7 vezes maior com GABA e 13,2 vezes maior com ALA+GABA. Estes resultados sugerem, novamente, que a SBA é uma condição cujos mecanismos fisiopatológicos são heterogéneos e não se expressam da mesma maneira em todos os indivíduos.

O ácido alfa lipóico (ALA) tem também vindo a ser referido como um possível fármaco com efeito benéfico na SBA. Trata-se de um poderoso antioxidante que tem sido usado na prevenção e tratamento da neuropatia diabética, diminuindo o dano oxidativo no sistema nervoso. No entanto, tanto Calcavanti et al. (2009) – que administrou 200 mg 3x/dia de ALA, durante 30 dias - como López-Jornet et al. (2010) – que administrou 800 mg/dia de ácido alfa lipóico, durante 8 semanas -, ao realizar estudos randomizados controlados com placebo, perceberam que não se encontravam diferenças estatisticamente significativas entre os resultados obtidos com o ácido alfa lipóico e o placebo.

A capsaicina tem vindo a ser usada para controlo da dor neuropática e trata-se de uma substância que induz dessensibilização para estímulos térmicos, químicos e mecânicos através da inibição da biossíntese e transporte da substância P (mediador de impulsos nociceptivos desde a periferia até ao sistema nervoso central). Esta substância foi testada em pacientes com SBA primária tanto com formulação tópica como sistémica. Silvestre et al. (2012) realizou um estudo para pesquisar o potencial terapêutico da capsaicina tópica (bochechos com capsaicina 0,02%) controlado com placebo. A avaliação da eficácia foi realizada com a escala VAS e, ao fim de 7 dias de tratamento (curto intervalo de tempo), revelou-se uma descida média, na escala de VAS de, pelo menos, 2 pontos, o que se revela um valor limitado de magnitude da melhoria. Para além disto, no momento dos bochechos, a capsaicina pode provocar um aumento do ardor, o que faz com que muitos pacientes não consigam realizar este tratamento. Os resultados não prevalecem ao longo do tempo uma vez que a solução de bochecho é rapidamente eliminada pela saliva e movimentos da língua. Já Marino et al. (2010), utilizando soluções de bochecho de 250 mg de emulsão pimenta vermelha em 50 mL de água, 3x/dia, durante 8 semanas, obteve reduções na escala de VAS de $6,1 \pm 2,2$ para $2,9 \pm 2,6$ ($p < 0,01$).

Na tentativa de melhorar a colaboração dos pacientes e de testar a formulação sistémica, Petruzzi et al. (2004) realizou um estudo, o qual controlou, também com placebo, em que administrou, durante 1 mês, capsulas de capsaicina 0,25%. O tratamento com capsaicina sistémica revelou resultados com significância estatística ($p < 0,001$), quando se compararam os valores obtidos na escala de VAS antes do tratamento e depois dos 30 dias de tratamento. No entanto, verificaram-se 32% de casos com dor gástrica durante o período de tratamento.

Kuten-Shorrer et al. (2014), numa revisão sistemática acerca do efeito placebo na SBA refere como principal problema dos estudos realizados até agora controlados com placebo a falta de um protocolo de instruções que: garanta a existência de um grupo que não receba tratamento, estipule um placebo *standard* e estabeleça um *follow-up* de, no mínimo, 8 semanas.

Resumindo, as alternativas terapêuticas são ainda algumas e, como foi referido anteriormente, tudo vai depender da experiência clínica do médico dentista e de como o

paciente se sente no decorrer da terapia. Encontrar o esquema terapêutico correcto é um caminho que tem que ser percorrido pelo médico dentista e pelo paciente em conjunto, o que pode demorar algum tempo. Importante é informar o paciente desta situação e fazê-lo entender que se trata de um processo.

3.7. Prognóstico

Tendo em conta que a eficácia do tratamento varia de caso para caso, é difícil estabelecer um prognóstico. Sardella et al. (2006) estabelece uma percentagem de menos de 30% no que diz respeito ao número de pacientes que apresenta melhorias após iniciar um tratamento (pressupõe-se que este se trata do tratamento ideal para cada paciente) e refere que a remissão total é mínima nos primeiros cinco anos após o diagnóstico ser estabelecido (dois pacientes em cinquenta e três, 3%). Forssell et al. (2014) refere valores de um outro estudo realizado por Grushka (1987), valores esses que indicam que a remissão espontânea parcial pode ocorrer em metade a um terço dos pacientes a realizar tratamento há 6-7 anos.

4. Caso Clínico

4.1. História médica

M.A.B.C.P, mulher de 60 anos surgiu na consulta de Medicina Dentária na Clínica da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa com a queixa “Já andei em vários dentistas particulares e no hospital mas ninguém me ajuda. Sinto as gengivas do lado direito inflamadas e ardem. Já fiz duas próteses, uma antialérgica mas não resultou e isso põe-me doente”.

- A menopausa aconteceu há cerca de 2 anos;
- Relata que foi submetida a cirurgia às mãos, braço direito, exérese de quistos dos ovários, apendicectomia e amigdalectomia;
- Padece de reumatismo articular agudo, desmaios pontuais e úlcera gástrica;
- Esteve internada há 10 anos no Hospital Magalhães Lemos devido a uma depressão e, nos últimos 5 anos, pontualmente, devido a crises hipertensivas;
- Sente sede a maior parte do tempo e sente normalmente a boca seca;
- Relata alterações no paladar, por vezes, metálico e amargo;

- Acorda melhor mas a sintomatologia piora ao longo do dia;
- A ingestão de alimentos, tanto sólidos como líquidos, alivia a sintomatologia;
- No momento da consulta estava a realizar o seguinte esquema terapêutico: Xanax® (1 mg), Lorazepam (2,5 mg), Omeprazol (20 mg), Twynsta® (80 mg/ 5mg), Fludex® (1,5 mg) e Ramipril Zentiva® (10 mg);
- Como resposta terapêutica ao ardor oral já tinha, até ao momento da consulta, tentado: Gabapentina (300 mg) que substituiu por Lyrica® (pregabalina) (300 mg) – que manteve um mês -, aplicações de Dermovate® (solução cutânea de clobetasol), Sucralfato e utilizou Kin Hidrat® (saliva artificial);
- Até à data da consulta, nenhuma das terapias experimentadas teria resultado.

4.2. Apresentação Clínica



Imagem 1 – lábios superior e inferior

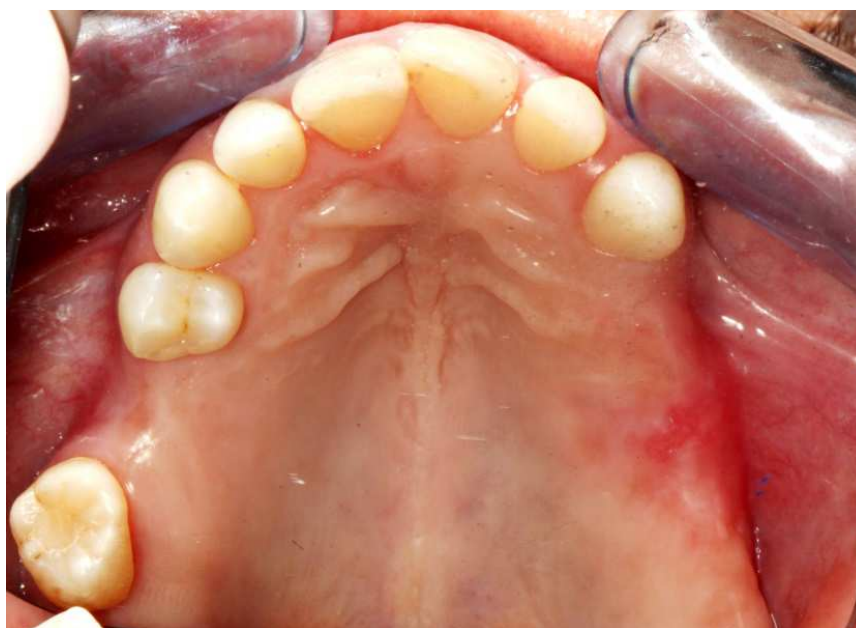


Imagem 2 – Arcada superior



Imagem 3 – Mucosa jugal esquerda



Imagem 4 – Língua

2.3. Discussão

O presente caso clínico visa resumir e exemplificar o que foi apresentado no subcapítulo anterior.

Ao dizer qual o motivo da consulta, a paciente revelou alguma informação que, numa conversa relaxada, se foi explorar. Para além de referir a dor, a paciente fez questão de nos fazer entender que já tinha visitado algumas especialidades médicas, para além de alguns médicos dentistas que não conseguiram estabelecer um diagnóstico. Trata-se de um acontecimento comum quando se fala de SBA.

A paciente mostrava-se já cansada de procurar ajuda e ao mesmo tempo desesperada por não saber como lidar com a dor que toda a gente, até ao momento, lhe dizia não conseguir relacionar com nada e, enquanto explicava esta situação, começou a chorar. Cenário que se pode chamar típico.

Analisando então a história médica: trata-se de uma mulher de 60 anos no período pós-menopausa, reformada por invalidez que ficava em casa a cuidar do marido que estava, no momento da consulta, a fazer quimioterapia devido a um carcinoma oral. Os três factores principais factores de risco estão, então, presentes: sexo feminino, 60 anos e

período pós-menopausa. O facto de estar a viver uma situação de *stress* coloca-nos ainda mais no contexto de SBA.

Todas as perguntas presentes na tabela 2 têm uma resposta que nos orienta em direcção ao diagnóstico de SBA. A dor foi descrita como um ardor/sensação de queimadura, a qual sentia há cerca de 2 anos, melhorava de manhã mas piorava ao longo do dia, melhorava com alimentos, era referida como “dor nas gengivas do lado direito” (o que, embora não seja uma localização comum, é uma localização possível), sentia a boca seca e um sabor amargo e/ou metálico, associava a dor aproximadamente ao momento em que recebeu o diagnóstico do marido e à vida “instável” que tinha vindo a ter a partir desse momento, no que diz respeito à medicação fazia como terapia continuada: um ansiolítico, um diurético e dois anti-hipertensores, sendo que um deles é um inibidor da enzima de conversão da angiotensina (fármacos que podem provocar ardor, xerostomia e disgeusia).

Um dos médicos dentistas a quem solicitou ajuda suspeitou de uma alergia a um componente da prótese e aconselhou uma prótese nova antialérgica, a qual não resolveu a dor e, para além disso, provocou a úlcera de pressão visível na imagem 2.

No exame clínico viu-se uma úlcera traumática na gengiva aderida à crista óssea (imagem 2), provavelmente provocada pela prótese que a paciente já não conseguia usar, viu-se também, na mucosa jugal esquerda, uma mancha esbranquiçada com aspecto reticular com componente eritematosa, que não se destacava à raspagem (que nos pode levar a pensar em lesões como Líquen Plano Oral, no entanto, estas lesões costumam ser bilaterais; ou reacções liquenóides, possivelmente a medicamentos, embora não seja uma localização comum) não coincidente com a zona de que a paciente se queixava.

Os exames auxiliares de diagnóstico não foram realizados, no entanto, se se quisesse explorar exhaustivamente, os exames que nos pareciam mais pertinentes seriam o hemograma completo, a glucose sanguínea (devido à polidipsia que a paciente referia), níveis de estrogénio e testes de fluxo salivar.

Decidiu-se unanimemente que o diagnóstico provável seria SBA. Depois de revelar o diagnóstico à paciente e de explicar de que se tratava, a paciente mostrou-se

imediatamente mais tranquila. Pelas palavras da própria “só o facto de me dizerem que a dor que eu tenho é real, fico logo mais calma”.

Tendo em conta que nenhum dos tratamentos teria funcionado até agora, recorreu-se a um outro esquema terapêutico: Lyrica® (pregabalina) 100 mg 2x/dia, ou seja, manteve-se o fármaco mas alterou-se o esquema terapêutico. Outras opções terapêuticas foram consideradas, no entanto, a paciente já tomava, como medicação regular, um ansiolítico e, por isso, as benzodiazepinas foram excluídas bem como os antidepressivos tanto tricíclicos como os de nova geração (também devido à história de depressão). A paciente referiu que tolerava bem o Lyrica® embora sentisse alguma sonolência, por isso, optou-se por alterar a dose.

A paciente voltou um mês depois dizendo que se sentia muito melhor e, embora a dor não tivesse resolvido totalmente, tinha regredido bastante e ela sentia-se finalmente melhor.

A razão pela qual o mesmo fármaco resultou desta última vez não é clara, no entanto, podemos sugerir algumas opções como sendo: da primeira vez, a terapia com pregabalina só foi mantida um mês que é um intervalo de tempo relativamente curto e, assim sendo, a manutenção do mesmo fármaco pode ter potencializado a resposta ao mesmo; por outro lado, o esquema terapêutico foi alterado para uma dose diária inferior o que fez com que a paciente sentisse menos sonolência e a própria referiu que notava que conseguia estar mais activa durante o dia, o que a distraia da dor; para além de tudo isto, o facto de a paciente ter recebido um diagnóstico pareceu ser um pormenor importante na resolução do *stress* envolvido em toda a situação.

A paciente não voltou ao consultório.

III – Conclusão

A presente revisão bibliográfica possibilitou chegar à clara conclusão de que falta ainda muita informação para que se chegue a um consenso universal no que diz respeito à definição de SBA e às características da doença. A incerteza relativa à sua etiologia é o ponto fulcral e é nele que se deve focar o futuro da investigação acerca desta síndrome. É necessária uma distinção mais objectiva entre o sintoma e a síndrome. Todos os problemas relativos ao diagnóstico e tratamento se prendem com a questão da etiologia. As diferentes combinações e esquemas terapêuticos que resultam em diferentes pacientes, sem qualquer justificação plausível tornam ainda mais evidente que a SBA afecta de diferentes maneiras pessoas diferentes, reavivando assim a discussão síndrome/sintoma. Então, é de esperar que os estudos realizados acerca da incidência e prevalência da doença apresentem resultados e conclusões muito contraditórios. A cronicidade da SBA é também um outro assunto pouco consensual e cuja discussão se prende, mais uma vez, com a etiologia: por que razão acontece a remissão completa em alguns casos, noutros há apenas uma diminuição da intensidade da sintomatologia e noutros a dor permanece inalterada (em pacientes que estão a realizar o mesmo esquema terapêutico)?

Perante toda a incerteza, o estudo e investigação da fisiopatologia da doença parece o caminho certo para a obtenção de conclusões. Como é possível aferir depois da leitura do Subcapítulo II. 2 (Conceitos Gerais), é talvez possível associar ao conjunto de sintomas da SBA alterações na complexa rede de interacções fisiológicas a nível nervoso, imunitário e endócrino no que diz respeito à dor (modulação dos estímulos dolorosos, percepção e resposta). À medida que se aprofunda o estudo da fisiologia humana, a ideia de que o ardor oral pode ser uma manifestação de uma alteração que não se relaciona directamente com a cavidade oral e as estruturas periorais torna-se cada vez mais evidente.

As alternativas terapêuticas são inúmeras e, mais uma vez, os estudos realizados acerca da eficácia de diferentes fármacos e diferentes esquemas terapêuticos apresentam resultados contraditórios que não possibilitam o estabelecimento de *guidelines* que orientem o médico dentista generalista. Os estudos realizados até à data acerca das opções terapêuticas falham em alguns pontos, nomeadamente: na existência de um

grupo de controlo que não receba tratamento, no estabelecimento de um placebo *standard* e na obrigatoriedade de um *follow-up* de, pelo menos, 8 semanas. Ou seja, é necessária uma investigação mais controlada.

Numa condição em que a evidência médica tanto falha como na SBA, o diagnóstico clínico ganha, obviamente, relevância. A SBA embora permaneça uma condição sobre a qual pouco se sabe, apresenta um quadro clínico típico (história médica e exame clínico), o qual pode levar ao diagnóstico rapidamente, desde que o profissional consiga reconhecer as suas características-tipo e, conseqüentemente, saiba levantar as questões certas. A presente revisão bibliográfica visou tornar evidente que a SBA surge sempre num contexto que é quase transversal a todos os pacientes e, por isso, o atraso no diagnóstico que a maioria dos pacientes refere, poderá ser evitado com apenas com a divulgação de informação.

IV – Bibliografia

Barker, K., Batstone, M., Savage, N. (2009). Comparison of treatment modalities in burning mouth syndrome. *Australian Dental Journal*, 54, pp. 300-305.

Bartoshuk, L. (2013). Dysgeusia. *Audio-Digest Otolaryngology*, 46, pp. 17.

Bergdhal, M., Bergdhal, J. (1999). Burning Mouth Syndrome: prevalence and associated factors. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 28, pp. 350-354.

Calcavanti, D., Silveira, F. (2009). Alpha lipoic acid in burning mouth syndrome – a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 38, pp. 254-261.

Coculescu, E. D., Radu, A., Coculescu, B. (2014). Burning mouth syndrome: a review on diagnosis and treatment. *Journal of Medicine and Life*, 7(4), pp. 512-515.

Coculescu, E. D. *et alii*. (2014). Epidemiological and etiological aspects of burning mouth syndrome. *Journal of Medicine and Life*, 7(7-9), pp. 305-309.

Forsell, H. *et alii*. (2014). An update on pathophysiological mechanisms related to idiopathic oro-facial pain conditions with implications for management. *Journal of Oral Rehabilitation*, 42, pp. 300-322.

Forsell, H. *et alii*. (2002). Sensory dysfunction in burning mouth syndrome. *Pain*, 99, pp. 41-47.

Grémeau-Richard, C. *et alii*. (2010). Effect of lingual nerve block on burning mouth syndrome (stomatodynia): A randomized crossover trial. *Pain*, 149, pp. 27-32.

Grémeau-Richard, C. *et alii*. (2004). Topical clonazepam in stomatodynia: a randomised placebo-controlled study. *Pain*, 108, pp. 51-57.

Gurvitis, G., Tan, A. (2013). Burning Mouth Syndrome. *Journal of Gastroenterology*, 19, pp. 665-672.

Heckman, S. *et alii*. (2006). Gabapentin has little or no effect in the treatment of burning mouth syndrome results of an open-label pilot study. *European Journal of Neurology*, 13, pp. 6-7.

Kim, Y., Lee, J., Shim, J. (2014). Duloxetine in the treatment of burning mouth syndrome refractory to conventional treatment: A case report. *Journal of International Medical Research*, 42(3), pp. 879-883.

Klasser, G., Epstein, J. (2012). Oral burning and Oral Burning Syndrome. *The Journal of American Dental Association*, 143, pp. 1317-1319.

Kuten-Shorrer, M. *et alii.* (2014). Placebo effect in burning mouth syndrome: a systematic review. *Oral Diseases*, 20, pp. 1-6.

Lauria, G. *et alii.* (2005). Trigeminal small-fiber sensory neuropathy causes burning mouth syndrome. *Pain*, 115, pp. 332-337.

López-D'alessandro, E., Escovich, L. (2011). 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 Cirurgia Bucal*, 16(5), pp. 635-640.

López-Jornet, P. *et alii.* (2009). Efficacy of alpha lipoic acid in burning mouth syndrome: a randomized, placebo-treatment study. *Journal of Oral Rehabilitation*, 36, pp. 52-57.

Marino, R. *et alii.* (2010). Different therapeutic strategies for burning mouth syndrome: preliminary data. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 39, pp. 611-616.

McGirr, A. *et alii.* (2014). Idiopathic burning mouth syndrome: A common treatment-refractory somatoform condition responsive to ECT. *Psychiatry Research*, 216, pp. 158-159.

Petruzzi, M. *et alii.* (2004). Systemic capsaicin for burning mouth syndrome: short-term results of a pilot study. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 33, pp. 111-114.

Sardella, A. *et alii.* (2013). Acupuncture and Burning Mouth Syndrome: A Pilot Study. *Pain Practice*, 13, pp. 627-632.

Sardella, A. *et alii.* (1999). Benzydamine hydrochloride oral rinses in management of burning mouth syndrome, A clinical trial. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, 88, pp. 683-686.

- Sardella, A. *et alii*. (2006). Burning Mouth Syndrome: a retrospective study investigating spontaneous remission and response to treatments. *Oral Disease*, 12, pp. 152-155.
- Silverthorn, D. (2003). Homeostase e Controle. *In: Fisiologia Humana: uma abordagem integrada*. 2ª Edição. Brasil, Editora Manole Ltda, pp. 153-383.
- Silverthorn, D. (2003). Integração da Função. *In: Fisiologia Humana: uma abordagem integrada*. 2ª Edição. Brasil, Editora Manole Ltda, pp. 403-569.
- Silverthorn, D. (2003). Metabolismo, Crescimento e Envelhecimento. *In: Fisiologia Humana: uma abordagem integrada*. 2ª Edição. Brasil, Editora Manole Ltda, pp. 602-731.
- Silvestre, F. *et alii*. (2012). Application of a capsaicin rinse in the treatment of burning mouth syndrome. *Medicina Oral Patologia Oral y Cirurgia Bucal*, 17(1), pp. 1-4.
- Silvestre-Rangil, J. *et alii*. (2011). Burning mouth syndrome: Correlation of treatment to clinical variables of disease. *Medicina Oral Patologia Oral y Cirurgia Bucal*, 16(7), pp. 890-894.
- Tan, S. *et alii*. (2014). Peripheral GABA_A receptor activation modulates rat tongue afferent mechanical sensitivity. *Archives of Oral Biology*, 59, pp. 251-257.
- Ukai, K. *et alii*. (2013). Effectiveness of low-dose milnacipran for a patient suffering from pain disorder with delusional disorder (somatic type) in the orofacial region. *Psychogeriatrics*, 13, pp. 99-102.
- Woda, A., Dao, T. (2009). Steroid dysregulation and stomatodynia (burning mouth syndrome). *Journal of Orofacial Pain*, 23, pp. 202-210.
- Yamazaki, Y. *et alii*. (2009). An open-label, noncomparative, dose escalation pilot study of the effect of paroxetine in treatment of burning mouth syndrome. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, 107, pp. 6-11.
- Zakrzewska, J. (2013). Differential diagnosis of facial pain and guidelines for management. *British Journal of Anaesthesia*, 111(1), pp. 95-104.